# ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM
## Eine histologische und elektronenmikroskopische Darstellung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
MARIA-ELISABETH FRINGS
aus Eschweiler

Bonn 1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0060

# ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM
## Eine histologische und elektronenmikroskopische Darstellung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
MARIA-ELISABETH FRINGS
aus Eschweiler

Bonn 1976

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Klingmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Bechtelsheimer

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Direktor: Prof. Dr. med. A. Leinbrock

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Studio Werbung - S. Heidinger - 5180 Eschweiler

# ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM
## Eine histologische und elektronenmikroskopische Darstellung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
MARIA-ELISABETH FRINGS
aus Eschweiler

Bonn 1976

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Klingmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Bechtelsheimer

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Direktor: Prof. Dr. med. A. Leinbrock

Druck: Studio Werbung - S. Heidinger - 5180 Eschweiler

## Einleitung und Fragestellung

Im Verlauf der lepromatösen Lepra kommt es gelegentlich, vornehmlich während der Chemotherapie, zu der ziemlich unangenehmen Reaktion vom Typ des Erythema nodosum leprosum (E.n.l.). Die Komplikation unterscheidet sich in mancherlei Zügen von dem sonst bekannten Erythema nodosum verschiedener Ätiologie. Die entzündlichen Veränderungen treffen hierbei in erster Linie die tieferen Gefäße des Coriums, eventuell der Subcutis. Hierüber gibt es jedoch nur wenige histopathologische Arbeiten. Deswegen erscheint es angebracht, in einer Übersicht zu diesem Problem Stellung zu nehmen, wozu einige Krankenbeobachtungen beitragen. Mehrere Biopsien wurden genauer untersucht, und von einem Fall konnten submikroskopische Befunde erhoben werden. Es soll dann auf die Frage eingegangen werden, wie die vaskulitischen Veränderungen zu verstehen sind und inwieweit die Subcutis panniculitisch mitbetroffen ist.

Vorausgeschickt sei eine Literaturübersicht über die bisherigen Beobachtungen beim E.n.l..

"E.n.l."

A. Über die bisherigen Kenntnisse des Erythema nodosum leprosum.

1. Was ist eine Leprareaktion?

Bei der Leprareaktion handelt es sich um ein akutes Ereignis, welches im Verlaufe der Erkrankung mit oder ohne Fieber eintritt und von Allgemeinerscheinungen begleitet ist.

Büngeler (1940) beschrieb die spontane Reaktion bei der lepromatösen Lepra als Reaktivierung alter lepröser Veränderungen, einhergehend mit dem Auftreten von frischen Knoten und Schwellungen. Als Gründe hierfür führte er eine Änderung der Lebensbedingungen oder eine Herabsetzung der Widerstandskraft an, wobei es zu einer frischen Bakterienstreuung komme. Auch Stein und später Ramu (1964) zogen als Grund für die Hautprozesse bei Leprareaktionen eine Exacerbation vorherbestehender Herde in Betracht, und letzterer sah die Ursache hierfür in einer Verschlechterung des bakteriologischen Zustandes. Hanks hielt die Leprareaktionen für eine akute Antwort auf zirkulierende Bakterienprodukte, bei denen es sich um Bakterientoxine oder Bakterienzerfallsprodukte handeln könnte. Dieser Meinung sind auch viele andere Autoren. Die Leprareaktion wäre dann einer allergischen Reaktion vergleichbar.

Die Aktivierung alter Veränderungen und das Auftreten neuer Eruptionen sind beim Enl zuerst an Gesicht und Extremitäten feststellbar. Angekündigt wird die Reaktion durch plötzliches Auftreten von Allgemeinerscheinungen wie Muskel- und Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, plötzlichem Fieberanstieg. Die Ausschläge bei den Leprareaktionen haben akuten Charakter, das heißt, sie treten plötzlich auf und sind von meist heftigem, kurzdauerndem Verlauf (V.Klingmüller). Es wurde jedoch auch eine mehrmonatige Dauer der Reaktionen beobachtet.

Histologisch sieht man nach Büngeler bei den lepromatösen Leprareaktionen Kapillarneubildungen im subcutanen Gewebe, Endangitiden, jedoch keine typischen Leprazellen und keine Epidermisveränderungen. Er hielt es auch für möglich, daß bei den frischen Veränderungen schon kleinste ältere Gewebsschädigungen vorgelegen haben könnten.

## 2. Welche Leprareaktionen gibt es ?

1943 teilte Büngeler die Lepra, nachdem Rabello schon 1936 auf polare Gruppierungen bei der Lepra aufmerksam gemacht hatte, in zwei voneinander zu unterscheidende Formen ein, zwischen welchen man auch alle Übergangsformen beobachten kann. Seine Einteilung trifft im wesentlichen noch heute zu. Jetzt unterscheidet man folgende Formen:

1. Tuberkuloide Lepra
2. Lepromatöse Lepra

Diese Einteilung beruht im wesentlichen auf klinischen, immunologischen (Ausfall des Lepromintests) und histologischen Befunden. Der Kutantest mit Lepromin ist bei der tuberkuloiden Lepra positiv, bei der lepromatösen Lepra negativ und fällt bei den Zwischenformen verschieden aus. Histologisch zieht man zur Differentialdiagnose der Lepraformen die Bakterienmenge, die Form der Globi, den netzartigen Bau der Granulome, die Veränderung der elastischen Fasern und die Beschaffenheit und Menge der verschiedenen Zelltypen im Granulom heran.

Der ersten Einteilung der Leprareaktionen lag die Differenzierung in lepromatöse und tuberkuloide Leprareaktionen zugrunde. Dies führte zur Unterscheidung folgender Reaktionstypen:

1. Leprareaktionen bei der lepromatösen Lepra (ähnlich: Erythema nodosum, multiforme, exsudativum),
2. Leprareaktionen bei der tuberkuloiden Lepra,
3. akute Ausbreitung und Verschlimmerung bei beiden Typen.

Es traten aber bei der lepromatösen wie auch bei der tuberkuloiden Lepra Reaktionen auf, die recht verschiedene Bilder zeigten und somit deutlich voneinander zu trennen waren.

Wade unterschied bei der tuberkuloiden Lepra zwei Reaktionsformen:

1. Tuberculoid Reactivation (tuberkuloide Reaktion),
2. Reactional tuberculoid leprosy (akuter Schub).

Auch bei der lepromatösen Lepra traten neben der Erythema-nodosum-ähnlichen Veränderung noch weitere Reaktionen auf. Dies ließ G.Klingmüller zu folgender Einteilung der

Leprareaktionen gelangen:

a. Reaktionen bei der tuberkuloiden Lepra:
   1.Tuberkuloide Reaktivierung,
   2.Akuter Schub.

b. Reaktionen bei der lepromatösen Lepra:
   1.Akute Infiltration,
   2.Pseudoexacerbation,
   3.Akute lepromatöse Reaktion,
   4.Erythema nodosum leprosum,
   5.(Lucio-Phänomen).

Betrachtet man das Verhalten des Lepromintests und der Bakterienzahl bei diesen Reaktionen, so stellt man fest: Der Lepromintest ist bei der tuberkuloiden Reaktivierung stark positiv und wird in Richtung auf das Erythema nodosum leprosum zu immer weniger positiv und schließlich ganz negativ. Die Bakterienzahl ist am größten bei den Leprareaktionen der lepromatösen Lepra und geht bei den tuberkuloiden Reaktionen ganz zurück.
Die Trennung zwischen dem akuten Schub bei der tuberkuloiden Lepra und der akuten Infiltration bei der lepromatösen Lepra ist möglicherweise nicht sehr scharf, da Anhaltspunkte für einen Übergang der beiden Formen ineinander vorliegen.
Es wurde noch eine weitere Unterteilung der schweren Leprareaktionen bei der lepromatösen Lepra vorgenommen. Diese sieht folgendermaßen aus:

1.Erythema nodosum
↕
2.Progressive Reaktion
↕
3.Lucio-Phänomen

Die Schwere der Reaktionen nimmt vom Erythema nodosum zum Lucio-Phänomen hin zu. Die restlichen, von einigen Autoren angegebenen Reaktionen bei der lepromatösen Lepra, werden teilweise auch zu den Übergangsreaktionen gezählt.
Von den bisher genannten Einteilungen weicht Ridley etwas ab. Man kann sein Konzept jedoch als eine kürzere, immunologisch zu verstehende Fassung der oben gegebenen klinischen Einteilungen darstellen.
Als erste Reaktion nennt er die sogenannte "Downgrading

Reaction". Hierbei soll es sich um einen Immunitätsverlust bei unbehandelter tuberkuloider und dimorpher Lepra handeln. Die zweite Reaktion nennt er "Reversal Reaction" (=Umkehrreaktion). Sie stellt einen Immunitätsanstieg bei dimorpher und dimorpher lepromatöser Lepra dar. Dieser Anstieg trete bei Behandlung auf und käme somit einer Umwandlung der lepromatösen Lepraform in die tuberkuloide gleich. Als dritte Reaktion führt er eine knotige Exacerbation bei unbehandelter lepromatöser Lepra an,und als vierte Reaktion nennt er das Erythema nodosum leprosum, welches in das Erythema necroticans übergehen kann und über das RHS auf andere Organe übertragen werden kann.

Ein Vergleich der beiden aufgeführten Einteilungen ergäbe dann folgende Beziehungen:

a.Reaktionen bei der tuberkuloiden Lepra
- 1.Tuberkuloide Reaktion
- 2.Akuter Schub

} ⟶ 1."Downgrading Reaction" ↓ evtl.Weiterentwicklung ↑

b.Reaktionen bei der lepromatösen Lepra
- 1.Akute Infiltration
- 2.Pseudoexacerbation

} ⟶ 2."Reversal Reaction"

- 3.Akute lepromatöse Reaktion ⟶ 3.Knotige Exacerbation
- 4.Erythema nodosum leprosum ⟶ 4.Enl ↓
- (5.Lucio-Phänomen) ⟶ 5.Erythema necroticans

Es sei noch eine Einteilung nach Buking (1964) angeführt. Als Schema für die Klassifizierung der akuten und subakuten Phasen der Lepra schlug er vor:

1.Typ: fortschreitende Ausstreuphase, akut oder subakut (d.h.: Weiterverbreitung der Krankheit)
- a.lepromatös (=aktive Lepromatisation)
- b.tuberkuloid (=tuberkuloide Reaktion)
- c.fortschreitende lepröse Neuritis (bei allen Lepratypen)

2.Typ: akute Umwandlungsphase (d.h.: Umwandlung in eine andere Lepraform)
- a.Umwandlung von T→L (=reaktive tuberkuloide Lepra)
- b.Dimorphe Phase von T→L (=boderline Formen)
- c.Umwandlung von L→T (=akute Umwandlung nach Tajiri)

3.Typ: akute paralepromatöse Phase (d.h.: Geschehen neben dem eigentlichen Krankheitsbild)
(Leprareaktionen, lepröses noduläres Erythem)

Im Folgenden soll die klinische Einteilung nach G.Klingmüller verwendet werden.

## 3. Bemerkungen zur Klinik und Pathologie der Leprareaktionen.

### a. Zur Klinik und Pathologie der lepromatösen Lepra

Die Klinik und Pathologie der Lepra wurde ausführlich im internationalen Schrifttum berichtet. Im allgemeinen nimmt man an, daß die Übertragung von Mensch zu Mensch direkt stattfindet. Unerklärt bleibt bisher die Variationsbreite der Krankheit, besonders die extreme Polarisierung in die lepromatöse -Speicherform- und die tuberkuloide -Abwehrgranulom- Form.

Diskutiert wurden unterschiedliche Virulenz der Erreger (Job 1965) und besonders eine unterschiedliche Immunitätslage der Infizierten. Interessanterweise läßt sich solches Verhalten auch bei den Übertragungen von menschlichen Leprabakterien auf Gürteltiere wiederfinden. Hierbei zeigte sich bisher, daß nur ein Teil, vielleicht die Hälfte der Tiere, erkrankten. Gürteltiere entwickeln allerdings keine Abwehrgranulome. Es könnte sein, daß man heute mit diesen Tierexperimenten bessere Einblicke in das eigentümliche gegensätzliche Verhalten gewinnt.

Verschiedene genetische und rassische Momente wurden schon immer diskutiert. Sie gipfelten in Rotbergs Postulation eines Faktors "N" mit dem er eine "natürliche" Resistenz ausdrücken wollte. Hierzu gibt es reichlich Arbeiten. Herausgegriffen seien:

Doull (1962): Er stellte Überlegungen dazu an, warum die Lepra in asiatischen Ländern gehäuft vorkommt und kam zu dem Ergebnis, daß dies auf einer besonderen Prädisposition(z.B. Heredität) beruhen könnte.

Job (1965): Er wies darauf hin, daß die lepromatöse Lepra mit dem Dunklerwerden der Hautfarbe abnehme, dem eine nach Rassen verschiedene angeborene Immunität zugrunde liegen könnte.

Neuerdings werden in diesem Zusammenhang immunologische Phänomene wieder beachtet. So beobachtete Myrvang (1973) einen Abfall der Immunantwort von der tuberkuloiden Leproform zur lepromatösen hin und schlug eine Einteilung der Lepra nach zellvermittelter Immunität gegen Mycobakterium leprae vor. Er wies darauf hin, daß Tiere, die thymekto-

miert worden waren, immer eine lepromatöse Lepra entwikkelten. Kein Unterschied in der Antwort auf mykobakterielle Antigene bestand zwischen den Gruppen der lepromatösen Lepra und lepromatös indeterminierten Form. Auch Ridley (1973) stellte fest, daß es in der Gruppe der lepromatösen Lepra keine spezifische Immunität gibt. Der Hauptwachstumssitz der Bakterien ist hierbei ein histiozytäres Granulom in der Gegend der subpapillären Gefäße. Mit Anstieg der Immunität kann es zu einem stärkeren Befall der subepidermalen Zone und einer Abnahme in der Gegend der subpapillären Gefäße kommen.
Myrvang fügte der immunologischen Einteilung der Lepra nach dem Ausfall des Lepromintests eine Einteilung nach dem Ergebnis des Lymphozyten-Transformationstest und dem Leukozytenwanderungs-Hemmtest hinzu.

### a) Über verschiedene Krankheitsstadien bei lepromatöser Lepra

Montgomery (1967) unterschied bei der Lepra drei Phasen:

1. akute Phase
2. subakute Phase
3. chronische Phase

Die Lepra ist als eine aktive, progressive Krankheit zu verstehen. Als Zeichen dafür, daß die Krankheit noch aktiv ist, führte Montgomery an:

1. Zunahme oder Abnahme der Hautprozesse oder der Anästhesien,
2. Erythem und Infiltration,
3. Empfindlichkeit der Nerven,
4. Vorhandensein von Bakterien.

Bei einem aktiven Fall müssen Bakterien und erythematöse Granulome vorhanden sein, diese müssen in Größe oder Zahl zu- oder abnehmen, die Nerven müssen empfindlich sein, wobei sie angeschwollen sein können.
Bei einem nichtinfektiösen Fall dürfen drei Monate lang keine Bakterien mehr nachgewiesen worden sein und keine der genannten Aktivitätszeichen mehr vorhanden sein, was natürlich nur mit großem Vorbehalt gilt.
Für einen ruhenden Fall wird gefordert, daß neben dem

Fehlen jedes Aktivitätszeichens sechs Monate lang keine Bakterien mehr nachgewiesen worden sind.
Mit solcher Definition eines"aktiven Leprafalles" stimmte Wade (1957) nicht überein. Er berichtete von Patienten, bei denen Leprabakterien in der Haut und im Schleim nachgewiesen wurden, ohne daß irgendwelche äußeren Krankheitszeichen sichtbar waren. Es gibt auch Patienten mit lepromatöser Lepra, deren Krankheitsbild "stationär" geworden war, bei denen aber immer noch Bakterien nachgewiesen werden konnten. Wade schlug daher vor, was sehr sinnvoll erscheint, die Krankheit nur dann als "aktiv" zu bezeichnen, wenn sie in voller Blüte steht, das heißt, wenn sie sichtbar weiter fortschreitet oder zum Fortschreiten neigt. Für die verschiedenen Stadien dieses Weiterschreitens mit gleichzeitigem Vorhandensein von Bakterien ließe sich dann eine weitere Differenzierung schaffen.

### $a_2$ Zur Klinik und Histologie der lepromatösen Lepra.

Nach Lara et al., Büngeler etc. nehmen Monozyten aus dem Blutstrom die Mykobakterien auf. In der uncharakteristischen Phase, die als "Lepra indeterminata" bezeichnet wurde, kommt es dann zum Auftreten von Papeln oder rosafarbenen bzw. blassen Maculae. Mycobacterium leprae breitet sich in und entlang der Hautnervenfasern aus. Die Bakterien vermehren sich im Axoplasma der Nervenfasern und brechen in die Endoneuralscheiden ein, wo sie von Histiozyten phagozytiert werden. Diese verwandeln sich bei lepromin-negativen Menschen zu Leprazellen.
Nach Herxheimer (1932) kommt es aufgrund des Eindringens der Bakterien in die Zellen zu einer lipoiden Degeneration, wie es Virchow schon auffaßte, der Histiozyten und durch eine weitere Vermehrung der Bakterien zu einer vakuoligen Degeneration der Zellen. Schließlich kommt es zu einer Zerstörung der Bakterien, einer Ausdehnung der Vakuolen und zuletzt zur Zerstörung der Zelle. Von hier gelangen die Erreger über die Endo- und Perineuralscheiden in die Haut.
Beim Übergang von der uncharakteristischen in die lepro-

matöse Form bilden sich unklare, unscharfe Flecken und der Lepromintest bleibt konstant negativ. Die Bakterien können im Cytoplasma der fixen und Wanderzellen des sogenannten RES überleben und sich vermehren. In den zerstörten Myelinscheiden findet man Granula von Bakterienresten, die oft von einem Lipoidmantel umgeben sind. Auch in den Schwann'schen Zellen können die Bakterien offenbar Monate bis Jahre überleben. Durch Aktivierung des sogenannten RES gelangen die Bakterien in Lymphknoten, Leber, Milz und Knochenmark. Die Lymphknoten vergrößern sich, in der Leber kommt es zur Vermehrung der von Kupffer'schen Sternzellen und damit zur Lepromentwicklung.
Die ruhigen Stadien der Krankheit wechseln mit akuten Schüben ab. Nervenstränge werden verhärtet, z.B. Nervus ulnaris, Nervus peroneus, Nervus tibialis. Dabei kommt es zu einer hyalinen Degeneration und Verdickung des Endoneuriums.
Die Schleimhäute des Respirationstraktes werden infiltriert. Im weiteren Verlauf führt die maligne Form der Lepra zu diversen Organveränderungen, z.B. Gewebsveränderung im Hoden, an der Iris usw. Die Lepra selbst führt selten zum Tode.
Heilen die Hauterscheinungen ab, so zeigen sie eine an zerdrücktes Seidenpapier erinnernde Oberfläche. Das Granulationsgewebe verschwindet, die sogenannten Retikulinfasern nehmen ab. Dabei kommt es zu einem Rückgang der gewucherten Kapillarnetze und einer gewissen Regeneration von elastischen und kollagenen Fasern. Bei der lepromatösen Lepra zerstören die Bakterien die Hautnerven nicht immer (Khanolkar, Weddel), bringen sie jedoch von Zeit zu Zeit zum Anschwellen.

Job (1965) stellte fest, daß die Nervenlähmung im allgemeinen nur sehr langsam fortschreitet, jedoch beim Auftreten von Lepрareaktionen wie einer Exacerbation oder einem Erythema nodosum leprosum wesentlich schneller vor sich gehe. Bei der lepromatösen Lepra zeigen sich wie erwähnt in den Lymphknoten schaumige Makrophagen mit Leprabakterien. Auch in Knochenmark, Milz und Leber finden sich solche Makrophagen. Die Bakterien wachsen in diesen Zellen verhältnismäßig schnell und gleichen morphologisch den Bakterien in der Haut.

Sugai (1959) beschrieb, daß auch nach Verschwinden der Hautprozesse eine "Fettumverteilung" im Lymphknoten erhalten bleibt. Die Fette in den alten befallenen Lymphknoten sollen aus Glycerol und Cholesterol (Esterform) neben einer großen Menge von Phospholipid (Lecithin) und Fettsäuren bestehen. Wenn therapeutisch Chaulmoograöl verwendet wurde, findet es sich in den Lymphknoten unter den lipoiden Substanzen wieder.

Histopathologisch finden sich im Leprom bei lepromatöser Lepra Infiltrate chronisch entzündlicher Zellen, bevorzugt um Nerven. Die Infiltrate bestehen aus Lymphozyten, Histiozyten (Makrophagen), Plasmazellen, neutrophilen -, basophilen - und eosinophilen polymorphkernigen Leukozyten.

Die Lymphozyten und mononukleären Zellen befinden sich hauptsächlich in der Nähe von Haarfollikeln, Talg- und Schweißdrüsen. Säurefeste Bakterien liegen gehäuft in und um Nervenscheiden. Die Makrophagen entwickeln sich zu Schaumzellen mit homogenem, leicht azidophilem Cytoplasma, einem blassen Kern mit sichtbarem Chromatinnetz und einem oder zwei Nukleoli. Im Cytoplasma befinden sich reichlich Lipide (Neutralfette, FFS, Ester).

Über dem Leprom ist die Epidermis nach freiem Grenzstreifen abgeflacht. Die Papillarschicht bildet ein helles, zusammengedrücktes, reichlich vaskularisiertes Band. Die Retikularschicht zeigt Zellinfiltrate neben unverändertem Kollagen. Manchmal kommt es zu einer Zerstörung der Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen. Um die Hautanhangsgebilde findet man Ansammlungen von vakuolisierten Zellen. Die Infiltrate reichen später bis in die subcutanen Gewebe.

Montgomery (1967) sagte, daß die primäre Reaktion des Organismus auf die Bakterien eine Hyperplasie der Zellen des sogenannten RES sei, eine lymphozytäre Infiltration erschiene erst sekundär. Die Bakterien dringen irgendwie entlang der Nervenfasern vor, offenbar nicht in den Lymphgefäßen. Möglicherweise treten auch Riesenzellen auf, die im Gegensatz zu den Langhans'schen Riesenzellen keine ringförmige Anordnung des Kerns zeigen. Leprabakterien sind auch in kleinen Blutgefäßen (Endothelzellen) und deren Umgebung zu finden. Daneben kommen sie im Sekret

der Talg- und Schweißdrüsen, selten in Basal- und Stachelzellen der Epidermis, sicher aber in Keratinozyten der Haarwurzeln vor. Cedercreutz (1920) beschrieb, daß Mitosen sich nur in den peripheren Teilen der Leprome finden lassen. Die Reaktion der Zellen auf die Bakterien ist recht langsam, der Zellkern wird offenbar erst zuletzt verändert.
Ciaccio (1936) meinte, daß zu Anfang hauptsächlich Phosphatide in den Leprazellen abgelagert werden. Später träten dann ungesättigte Fettsäuren auf. Er bezeichnete das knollige Lepragranulom als eine Retikuloendotheliose auf lipoider Basis. Chemische Untersuchungen ergaben einen ähnlichen Befund wie beim Niemann-Pick-Syndrom, jedoch mit geringerem Phosphatidgehalt.
Im Lepragranulom unterschied Campos (1950) zwei Arten von fettspeichernden Zellen. Bei der ersten handelt es sich um große epitheloide Zellen mit großer Cytoplasmamasse und granulärer, diffuser Lipoideinlagerung. Der Kern ist bläschenförmig und hat große Nukleoli. Diese Zellen liegen oft in Gefäßnachbarschaft. Bei der zweiten Art sind die Kerne flach, eingedellt, exzentrisch gelegen, und eine Einschlußblase mit granulärem Lipoidmantel liegt zentral. Am Rande des Lepragranuloms liegen phospholipidhaltige Stellen. Die gleichen Stellen sind aber auch PAS-positiv, was auf das Vorhandensein von Polysacchariden schließen läßt. Campos fand in 94% der lepromatösen Lepragranulome Lipoide, bei den tuberkuloiden Granulomen nur in 32% der Fälle, und zwar handelte es sich hierbei um Fälle, die sich gerade in einer Reaktion befanden. Die Fetttropfen waren bei den lepromatösen Fällen groß und bei den reaktiven tuberkuloiden Fällen im Cytoplasma fein verteilt. Es ist nicht bekannt, woher die Lipoide stammen, jedoch traten sie nur bei Anwesenheit von Mycobacterium leprae auf.
Neben der normalen lepromatösen Lepra gibt es noch eine histoide Variante, bei der das Leprom vornehmlich aus spindeligen Zellen besteht. Die subkutanen und kutanen Knoten formen hierbei durch Verdrängung des umgebenden Gewebes eine Pseudokapsel. Alle Zellen sind bakterienbeladen. Die Bakterien sind größer als beim normalen Leprom.

Es werden keine Globi produziert. Diese histoiden Patienten neigen kaum zu Enl-Reaktionen. Offenbar handelt es sich um fibrozytische Elemente, die bei dieser Form Bakterien aufnehmen können.

### a3 Zur Elektronenmikroskopie der lepromatösen Lepra.

Die Bakterien, die man in den Leprazellen der lepromatösen Lepra findet, liegen zunächst neben unveränderten Mitochondrien und werden dann von elektronendichten Tropfen eingeschlossen. Diese "opaque droplets" wurden zuerst von Yamamoto et al. (1958) und Nishiura (1960) beschrieben. Nishiura vermutete, daß sie aus Lipoiden bestehen könnten, welche eventuell aus dem Extrazellularraum stammten. Es könnten aber auch lipoide Substanzen aus der Wirtszelle selbst sein, die sich um die Bakterien abgelagert haben (G.Klingmüller).
Um die Bakterien bildet sich dann eine elektronentransparente Zone (Nishiura), die mit fortschreitender Degeneration der Bakterien größer wird. Aquino (1970) nahm an, daß es sich bei dieser elektronentransparenten Zone auch um lipoides Material handeln könnte, welches möglicherweise bei der Präparation herausgelöst wurde. Dieses Material könnte von Stoffwechselprodukten der Bakterien selbst oder von denaturierten Cytoplasmateilen der Leprazellen abstammen (Aquino, Fasske).
Größere Bakteriengruppen werden von einer Membran umgeben. Möglicherweise handelt es sich hierbei um die Membran eines Phagozytosebläschens, die also von der Zellmembran herrühren würde.
Unter Sulfontherapie kommt es zu einer Strukturänderung der Bakterien (Nishiura).
Es treten schließlich schaumige Strukturen neben den Bakterien im Cytoplasma der Leprazellen auf. Sie drängen den Zellkern ganz an den Rand. Bei elektronenmikroskopischer Betrachtung dieser schaumigen Strukturen erkennt man, daß sie von einer einzelnen, elektronendichten Membran umgeben werden. Diese Membran könnte, wie Yamamoto (1958) annahm, aus Lipoiden bestehen. Brieger (1972) vermutete, daß die "opaque droplets" (s.o.) in die schau-

migem Strukturen übergehen könnten, und es sich bei diesen Strukturen eventuell um Lysosomen handele.
Imaeda sah unter DDS-Therapie eine Zunahme der lysosomalen Elemente.
Im Cytoplasma der Leprazellen der lepromatösen Lepra fand sich keine so starke Zunahme der Mitochondrien wie in den Epitheloidzellen der tuberkuloiden Lepra. Ebenso fand sich nur eine geringe Menge an granulärem Endoplasmatischem Retikulum (Nishiura). Es wurden jedoch vesikuläre Veränderungen der Mitochondrien beobachtet.

Neben den bisher genannten Strukturen fand Nishiura (1964) in den Leprazellen myelinartige Figuren ("myelinic figures"). Diese lagen bei der lepromatösen Lepra in nur geringer Zahl vor, bei der tuberkuloiden Lepra sah er sie häufiger. Solche Strukturen treten in degenerierenden Zellen auf. Nishiura vermutete, daß sie entweder vom Golgi-Apparat, vom Endoplasmatischen Retikulum oder von der Kristallisation von Phospholipiden an Mikrobodies herrührten. Man findet solche Erscheinungen aber auch bei anderen Erkrankungen, sie sind also nicht spezifisch für Lepra. Zudem wurde hier nur ein Fall betrachtet, der keine Verallgemeinerung zuläßt.
Die Hauptbestandteile der "myelinic figures" sind wahrscheinlich Phospholipide, wofür ihre Ähnlichkeit mit den Myelinscheiden spricht.
Die Kollagenfibrillen, die sich neben den Leprazellen fanden, waren nur selten in Auflösung begriffen (Nishiura).
Die extrazellulären Bakteriengruppen entsprechen den "Globi", die man im histologischen Schnitt findet (Aquino).

Neben Leprazellen fanden sich Bakterien auch in anderen Zellarten. So fand Nishiura Mycobacterium leprae in Kapillarendothelzellen, jedoch fand er hier keine schaumigen Strukturen. Daneben entdeckte er Leprabakterien auch in Ganglienzellen, in Axones und in Schwann'schen Zellen. In den Schwann'schen Zellen waren die Bakterien nie degeneriert und es lagen nur schmale schaumige Strukturen vor. Die Schwann'schen Zellen zeigen wahrscheinlich wenig Abwehrmechanismen, weswegen die Bakterien hier unverändert liegen bleiben können (Fasske).

Job (1971) beschrieb eine degenerative und hypertrophische Veränderung der Schwann'schen Zellen, sowie eine Zunahme endoneuraler Kollagenfibrillen. Diese Hypertrophie der Schwann'schen Zellen sei bedingt durch eine Zunahme der Mitochondrien, des granulären Endoplasmatischen Retikulums und der Zellfilamente.

Die Bakterien im Cytoplasma der Schwann'schen Zellen riefen teilweise keine Cytoplasmareaktion hervor, andere zeigten jedoch einen elektronendurchlässigen Ring.

Durch die Bakterien im Cytoplasma der Schwann'schen Zellen wurde keine Veränderung der Axones hervorgerufen. Später kam es zu einer Zerreißung der Myelinscheiden, gelegentlich fanden sich auch vollkommen demyelinisierte Axones. Im weiteren Verlauf kam es sogar zu einer Zerstörung der Axones und es fanden sich Bakterien im Axoplasma.

Job beobachtete eine Verdickung des Perineuriums mit bis zu zehn Perineuralscheiden. Einige der perineuralen Zellen enthielten Mycobacterium leprae. Zwischen den perineuralen Zellen fanden sich viele Kapillaren, daneben lagen Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen. Viele der intraneuralen Blutgefäße zeigten eine Endothelzellhypertophie und eine Verdickung der Basalmembran. Gelegentlich fand sich in den Endothelzellen dieser Gefäße Mycobacterium leprae, und es war zu einer schaumigen Degeneration gekommen.

Job (1972) untersuchte die hypopigmentierten Bezirke, die bei allen Lepraformen auftreten. Er fand hier eine Abnahme der Melanozyten gegenüber normaler Haut. In den Melanozyten war eine Cytoplasmaschrumpfung und stellenweise elektronendichtes Material zu sehen. Die Zahl ihrer Melaningranula war vermindert, ebenso enthielten sie weniger Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum und Golgi-Apparat. Die Basalmembran der Melanozyten war verdoppelt. Ähnliche Reduplikationen und Verdickungen der Basalmembran fand Job auch an den Fortsätzen der Schwann'schen Zellen. Die Leprabakterien könnten kaum der Grund für die Melanozytenschädigung sein, da bei der lepromatösen Lepra die geringsten Hypopigmentationen gefunden werden, obwohl eine große Bakterienzahl vorliegt.

### b. Zur Klinik und Pathologie der Lepra-reaktionen allgemein.

Als Ursache für das Auftreten von Lepрareaktionen sehen einige Autoren zirkulierende Bakterienprodukte wie z.B. Bakterientoxine oder Bakterienzerfallsprodukte an. Die akuten, subakuten und chronischen Lepрareaktionen müssen natürlich von einer aktiven, sich entwickelnden Lepra unterschieden werden.
Klingmüller sah eine gewisse Ähnlichkeit der Reaktionen zu einer Periarteriitis nodosa, Melamed beschrieb die Reaktion als Störung aller Bindegewebselemente und zwar im Sinne von akuten Entzündungserscheinungen. Ramu wies auf Störungen im Fettstoffwechsel hin und beschrieb das Auftreten von lepromatösen Reaktionen bei verminderter Abwehr. Hierbei nehme die Antikörperbildung ab,und die Funktion des RHS sinke. Früher deutete man die Reaktionen häufig als allergischen Vorgang. Als auslösende Faktoren kämen hierfür Veränderungen der zellulären, interstitiellen und vaskulären Permeabilität in Frage. Ramu hält es aber auch für möglich, daß es sich bei den Reaktionen um Bakterienschübe handele. Die Bakterien könnten durch Medikamente aus den Zellen freigesetzt werden. Schon Büngeler (1940) wies bei Reaktionen eine Bacillämie nach.

Die Reaktionen können plötzlich beginnen und eventuell mehrere Monate andauern. Die klinischen Zeichen einer Reaktion sind (Browne):

1. oberflächliche, scharf begrenzte, hochrote, neu aufschießende Flecken,
2. tiefgelegene, diffuse Herde wie bei Pannikulitis,
3. Schwellungen des subcutanen Gewebes.

Histologisch sieht man bei allen reaktiven Phasen intra- und interzelluläre Ödeme. Im Corium zeigen sich weitgestreute Infiltrationen von Histiozyten, die teilweise große, blasse Nukleoli, teilweise schmale, dunkle Nukleoli aufweisen. Erstere sind aktiver und den Mesenchymzellen verwandt, letztere sind Wanderzellen (Ridley, Wise 1964).

## c. Zur Klinik und Pathologie der einzelnen Leprareaktionen.

1. Tuberkuloide Reaktion (Wade: Tuberculoid Reaction)
Hierbei kommt es zu einer Neubildung von Herden und zur Aktivierung vorhandener Herde, später zu einem Nervenbefall. Infiltrierte, erythematöse Plaques bilden sich hauptsächlich im Gesicht. Beim Rückgang findet man leichte Hautatrophien. Das Allgemeinbefinden ist bei dieser Reaktion kaum beeinträchtigt. Während der Reaktion treten Bakterien im Blut auf. Histologisch findet man Ödeme, Hyperämie und lymphozytäre Infiltrate um Hautanhangsgebilde, Gefäße und Nerven, sowie eine Degeneration der Adventitiazellen. Im Stroma sieht man fibrinoide Degenerationen und Nekrosen. Daneben treten histiozytäre Zellen auf, die sich zu Epitheloidzellen umbilden. Da die Veränderungen in der gesamten Haut auftreten, nimmt man eine hämatogene Streuung von Toxinen an (Büngeler: Bacillämie bei den Reaktionen). Bei dieser Reaktion findet man also Bakterien, der Lepromintest ist positiv.

2. Akuter Schub (Reactional tuberculoid leprosy)
Man beobachtet einen exanthematischen Ausbruch neuer Herde. Es treten Fieber und Allgemeinsymptome auf. Ein Übergang in die dimorphe und in die lepromatöse Lepra scheint möglich.
Histologisch zeigt sich ein Granulom aus epitheloiden Zellen. Es kommt zu einem intrazellulären Ödem und zu einer Vakuolisierung der Epitheloidzellen. Teilweise findet man geringe Bakterienmengen. Der Lepromintest ist schwächer positiv.

3. Akute Infiltration
Zu dieser Reaktionsform kam es häufig im Resorptionsstadium der lepromatösen Lepra. Es tritt ein vorübergehendes, erysipelähnliches Exanthem auf, begleitet von Infiltrationen, Fieber und Gelenkschmerzen. Der Lepromintest kann positiv werden. Nach der Reaktion zeigen die Herde ein histologisches Bild, welches von lepromatös bis rein tuberkuloid reichen kann. Es sind mehr Bakterien als bei

der tuberkuloiden, aber weniger als bei der lepromatösen Lepra vorhanden. Die ursprünglichen lepromatösen Herde werden bei dieser Reaktion im allgemeinen nicht angegriffen. Es kommt zu Eruptionen mit intensiven Entzündungen. Diese Eruptionen sind ödematös, bei Rückgang der Erscheinungen tritt Schuppenbildung auf. Während der Reaktion wird ein Ausfallen des Kopfhaares und der Augenbrauen beobachtet. Nebenerscheinungen sind Neuralgien, Gelenkbeschwerden und Konjunktivitiden. Die Herde werden eventuell anaesthetisch. Häufig findet man auch eine Nervus-Tibialis-Paralyse, Facialis- oder Bulbärparese. Das Blutbild zeigt eine Leukozytose, Bakterien sind immer vorhanden.

Der Sitz der histologischen Veränderungen ist die Papillarschicht und das obere Corium. Bei Abheilung wird die Haut atrophisch. Die Papillarschicht flacht ab, im Stratum reticularis finden sich Rundzellinfiltrate und epitheloide Zellen, möglicherweise auch Langhans'sche Riesenzellen, Mast- und Plasmazellen. In den Epitheloidzellen liegen degenerierte Bakterien.
Harada beschrieb in den Herden dieser Reaktion konzentrische Zonen, die außen epitheloide, lymphozytäre und Leprazellen zeigen und zentral Riesenzellen.

4. Pseudoexacerbation

Diese Reaktion zeigt zwei Hauptmerkmale:

1. Sie wird bei Patienten mit lepromatöser Lepra nach Sulfonbehandlung beobachtet.
2. Klinisch zeigen sich Eruptionen tuberkuloider Reaktionen.

Sulfonbehandlung kann eine Verstärkung der Herde und das Auftreten neuer Herde bewirken. Eventuell treten Fieber und Neuritis auf, ansonsten ist das Allgemeinbefinden wenig gestört.
Histologisch finden sich Epitheloidzellknötchen, die eventuell Langhans'sche Riesenzellen enthalten. Hinzu kommt ein Ödem. Die Bakterienzahl ist nur gering. Es werden auch Mischstrukturen von tuberkuloid und lepromatös gefunden. Der Lepromintest bleibt negativ.

Beim Rückgang kann eine Muskelatrophie aufgrund von Neuritiden bestehen bleiben. Es könnte sich bei dieser

Form um eine dimorphe Lepra handeln, die unter Sulfontherapie die tuberkuloide Komponente nach außen kehrt. Hierzu paßt die Ansicht von Wade, der diese Reaktion als "Reversal-Reaction" bezeichnete.

5. Akute lepromatöse Reaktion

Hierbei handelt es sich um ein lokales, zumeist aber systematisiertes entzündliches Phänomen, wobei Fieber und Allgemeinerscheinungen auftreten können. Die Reaktion zeigt eine Stadieneinteilung wie bei einer Infektionskrankheit: Prodromalstadium, Beginnperiode, Acme, Rückgangsstadium. Die lepromatösen Herde werden ödematös, gespannt und entzündlich. An der Haut treten Erythema multiforme- und - nodosum-artige Prozesse auf. Die Herde sind druckschmerzhaft und von verschiedenem Aussehen. Sie gehen bei der Abheilung vollkommen zurück, es kann aber auch zu einer generalisierten Erythrodermie kommen.

Die Reaktion tritt in zwei verschiedenen Formen auf:

1. Klassischer Typ mit schweren wiederholten Fieberschüben,
2. Atypisch mit mäßigem Fieber.

Die reaktiven Veränderungen sind um so schwerer, je kleiner die lepromatösen Herde sind.

Histologisch findet man in den Eruptionen das Bild einer akuten Entzündung. Die Leprome sind ödematös und leukozytär infiltriert. Daneben zeigt sich eine interstitielle, fibrinöse Exsudation. Später treten eosinophile Leukozyten auf, und es kommt zu einer zentralen Abszeßbildung. Bakterien sind kaum vorhanden.

Fraglich ist, ob man die lepromatöse Reaktion als ein Überempfindlichkeitsphänomen deuten kann. Der Lepromintest bleibt bei dieser Reaktion negativ, und es treten massenhaft Bakterien auf, die BSG sinkt. Man findet Gefäßveränderungen an den Kapillaren, Präkapillaren und Arteriolen, und zwar handelt es sich um zwei Arten von Gefäßstörungen:

a. Stauung und Ödem,
b. Leukozytenaustritt + fibrinoide Gefäßnekrosen + Thrombose + Hämorrhagien.

Man könnte nun diese und eventuell auch die anderen Lepra-

reaktionen als eine Gefäßreaktion auf Veränderungen im Bakterien-Granulomkomplex ansehen, z.B. Freiwerden von Bakterientoxinen (s.o.). Es wird eine Nekrobiose von Fett beobachtet. Im Blutbild zeigt sich ein Anstieg der $\gamma_2$ Globuline, ein schwacher Anstieg der $\gamma_1$ Globuline und ein Abfall der Albumine.

## 4. Erythema nodosum leprosum

Das Erythema nodosum leprosum ist eine bestimmte Art der Lepрareaktionen bei der lepromatösen Lepra. Murata (1912) brauchte als erster diese Bezeichnung und verglich diese Reaktion mit dem Erythema nodosum. Prinzipiell handelt es sich um Folgendes: Bei der lepromatösen Lepra kommt es zum plötzlichen Erscheinen von frischen Knoten, die sich in die Subcutis ausbreiten (Büngeler 1940). Diese noduläre Reaktionsform zeigt einen raschen, fieberhaften Verlauf und findet sich hauptsächlich im Gesicht und an den Extremitäten. Es liegen Beobachtungen vor, bei denen solche Erythema-nodosum-ähnliche Reaktionen in biologischen Streßsituationen auftraten (s. auch Ridley) oder sich verschlimmerten, was mit den Feststellungen Büngelers übereinstimmt.
V. Klingmüller beobachtete das Auftreten dieser Erscheinungen nach Behandlung mit Neosalvarsan.
Eine Zunahme von Enl-Reaktionen nach Einführung der Sulfontherapie wurde von vielen Autoren beobachtet (Shuttleworth 1956: 93% aller Enl-Reaktionen nach Sulfontherapie). Teilweise erleiden 63% der an lepromatöser Lepra erkrankten Personen solche Komplikationen. Als weitere Folge der Behandlung wurden auch häufig Neuritiden gesehen, die jedoch nicht lange anhielten. Nach Guinto (1963) sind Enl-Reaktionen unter Sulfontherapie doch nicht so häufig wie bisher angenommen, was für seine Beobachtungen auf den Philippinen gilt. Der Verlauf sei seiner Meinung nach weniger von der Therapieart als vielmehr von den Ausgangsbedingungen abhängig. Eine Besserung der Grundkrankheit tritt ohne Enl-Reaktion sicher schneller ein. Doull et al. (1958) fand bei der sorgfältigen Untersuchung von Behandelten 40% mit einer Enl-Reaktion und zwar unabhängig von der Art des Therapeutikums, jedoch häufiger bei Sulfonen als bei anderen Mitteln. Davison (1957) vermutete, daß das Enl eine allergische Reaktion auf alle Medikamente darstelle, die Mycobacterium leprae angreifen. Je länger die antilepröse Therapie dauere, desto wahrscheinlicher sei das Auftreten eines Enl.

Möglicherweise handelt es sich beim Enl um eine Reaktion im Sinne eines Sanarelli-Shwartzman-Phänomens. Es wird auch eine der Jarisch-Herxheimer-ähnliche Reaktion diskutiert. Die allergische Natur des Enl zeigt sich durch die auftretende Angiitis, das Ödem und die Endothelschwellung. Neben den Neutrophilen finden sich in der Gefäßwand auch Eosinophile. Im Zusammenhang mit dem Auftreten der Eosinophilen ist jedoch daran zu denken, daß bei sehr vielen an Lepra erkrankten Patienten gleichzeitig ein Wurmbefall zu beobachten ist. Dieser könnte eine Eosinophilie bedingen. In den perivaskulär liegenden Histiozyten und den Endothelzellen finden sich säurefeste Bakterien. Job (1965) fand in 44% aller Enl-Herde eine Vasculitis mit allergischen Entzündungserscheinungen in Form von polymorphkernigen Leukozyten und Eosinophileninfiltraten. Löfgreen und Wahlgreen (1949) sprachen sich ebenfalls für eine allergische Natur des Enl aus. Sie wiesen besonders auf die Wandveränderungen in den Venen bei der Reaktion hin.
Da Enl bei der tuberkuloiden Lepra nicht beobachtet wurde, wurde angenommen, daß die Anwesenheit von Bakterien für das Auftreten der Erscheinung notwendig sei (Pepler 1945). Es könnte sich dann bei der Reaktion um einen Prozess im Fettgewebe auf die Zerfallsprodukte von Leprabakterien handeln. Das wäre allerdings merkwürdig, denn der Lepromintest bleibt auch während der Enl-Reaktion konstant negativ, man vermißt also einen zellgebundenen Immunvorgang. Mabalay (1965) nahm an, daß Histamin von Mastzellen am Auftreten des Enl beteiligt sei. Dieses Histamin könnte durch hormonelle Einflüsse oder andere Stoffe freigesetzt werden, wobei z.B. Leprabakterientoxine als Histaminfreisetzer diskutiert wurden. Das Enl wäre dann als eine Antigen-Antikörper-Reaktion zu deuten.
Weitere Faktoren, die dafür sprechen, daß das Enl eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen degenerierte Leprabakterien, besonders gegen deren Phosphatide, darstelle, führte Mayama (1971) an. Er konnte durch Immunfluoreszenz nachweisen, daß es beim Enl zu einer Bindung von Antigen-Antikörper und Komplement komme, also zu einer Auto-Antigen-Antikörper-Reaktion. Ein Anstieg von Komplement

war gleichfalls feststellbar. So verglich auch Bonomo das Enl mit einer Autoimmunkrankheit und wies in diesem Zusammenhang auf das Lupus-Erythematodes-Phänomen hin. Abe (1962) zog Vergleiche zur Waaler-Rose-Reaktion.

Bergstrand (1949) sprach sich für eine anaphylaktische Natur des Enl aus. In den Gefäßen des Enl kommt es zu einer Endothelproliferation, zu fibrinoider Degeneration und Wandnekrose mit intra- und perivaskulärer entzündlich zelliger Infiltration. Die Bindegewebsveränderungen und Fibroblastendegeneration sind seiner Meinung nach sekundär. Andere Autoren sahen in der Enl-Reaktion eher einen anaphylaktischen Vorgang zwischen zirkulierenden Antikörpern und Bakterientrümmern, wobei die Antikörper hauptsächlich gegen die Polysaccharidbestandteile dieser Trümmer oder teilweise zugrunde gegangener, mykobakterieller Bakterien gerichtet sind.
Die BCG-Impfung löst offenbar keine Reaktion aus. Canizares (1962) sah bei Fällen mit chronischem Enl, die mit Corticosteroiden behandelt wurden, nach Erhöhen der Dosis ein akutes Aufflackern der Erscheinungen.
Vielleicht wird das Enl häufiger bei infiltrativen als bei nodulären Formen der lepromatösen Lepra gesehen. Murata beobachtete häufigeres Auftreten in der Jugend und bei langem Krankheitsverlauf. Die Prozesse im subcutanen Gewebe wurden von Gellerstedt als Lipogranulom bezeichnet, welches sekundär zu den Gefäßveränderungen hinzukomme.

Möglicherweise sind auch vorhandene Begleitkrankheiten der Lepra als Enl auslösend anzusehen wie z.B. Wurmbefall, Syphilis etc..
Nach Ansicht der meisten Autoren steht die Therapie als auslösender Faktor für eine Enl-Reaktion weit im Vordergrund. Hierbei scheint die Art des Therapeutikums nicht unbedingt entscheidend für das Auftreten der Reaktion zu sein, vielmehr wirkt wohl die Änderung der Lebensbedingungen für die Bakterien Enl auslösend. Hiermit würde sich auch das Auftreten der Reaktion bei Komplikationen, z.B. Begleiterkrankungen, erklären. Über die Art der ablaufenden Reaktionen gehen die Meinungen auseinander. Es werden allergische, anaphylaktische und ähnliche Reaktionen diskutiert. Immunologische Vorgänge scheinen aber

weitgehend bestimmend für das Auftreten einer Enl-Reaktion.

Zur Klinik des Enl

Zu Beginn einer akuten Aktivierung bei lepromatöser Lepra kann es zum Auftreten von frischen Knoten in der Haut und einer Ausdehnung derselben in die Subcutis kommen. Später fixieren sich diese Knoten in den tieferen Schichten und weisen eine sehr hohe Bakterienzahl auf. Der entzündliche Prozess dehnt sich weiter aus, und die Haut erscheint derb infiltriert. Die Kapillaren dilatieren, die Bakterienzahl wächst an, es treten Plasmazellen, Schaumzellen und Histiozyten auf, Der Lepromintest bleibt negativ. Dieses Anfangsbild zeigen zwei Reaktionsarten, nämlich das Enl und das Lucio-Phänomen.
Dem Enl gehen meistens ein allgemeines Unwohlsein und unbestimmte Schmerzen am ganzen Körper voraus (Job 1964). Weiter wird es angekündigt von eher flüchtigen Efflorescenzen, die oft wieder verschwinden und dunkelrote Flecken zurücklassen, welche sehr druckschmerzhaft sind. Gehäuft tritt das Enl zwischen dem 11. und 40. Lebensjahr auf (Job, Montel) und zwar bei Frauen seltener als bei Männern (Browne). Die Temperatur steigt an,und innerhalb von 24-48 Stunden erscheinen die Hautveränderungen an Gesicht, Extremitäten (Streckseiten) und Stamm (Shuttleworth). Die Streckseiten der oberen Extremitäten sind dabei bevorzugt. Die Eruptionen haben einen Durchmesser von 0,5-4 cm und liegen in der Haut und im subcutanen Gewebe, eventuell verschmelzen sie. Sie sind sehr schmerzhaft, elastisch und scharlachrot. Die Schleimhäute sind äußerst selten befallen. In schweren Fällen erscheint auf den Eruptionen ein zentraler gelber Fleck (Pyodermie vom Typ: Furunkel), der später ulceriert. Im Eiter findet man eine große Zahl von zerbrochenen und granulierten säurefesten Bakterien, in Haufen oder einzeln gelagert. Die Dauer der akuten Erscheinungen ist verschieden.

Man kann die Reaktion zeitlich in drei Stadien einteilen:

1. akute Phase: Es zeigen sich generalisierte, rote, weiche Knoteneruptionen, einhergehend mit Fieber, Polyarthritis oder Polyneu-

ritis.
Abheilungsdauer: 2 - 3 Wochen

2. subakute Phase: Es kommt zu einem intervallweisen Auftreten von Knoten.
Abheilungsdauer: 2 - 3 Monate

3. chronische Phase: Die Knoten können weiterhin immer wieder auftreten.

Die $\alpha$- und $\gamma$- Proteine sind erhöht, die Albumine sind vermindert. Es tritt ein C-reaktives Protein auf, welches bei den anderen Leprareaktionen noch nicht beobachtet wurde (Canizares). CRP tritt bei entzündlichen oder mit Gewebszerfall einhergehenden Erkrankungen in der Globulinfraktion des Serums auf. Es ergibt mit dem Polysaccharid des Pneumokokkenstammes C eine Präzipitationsreaktion.

Solcher Parallelismus von Enl und dem Auftreten von C-reaktivem Protein wurde auch von Abe (1962) bei 87,5% der von ihm untersuchten Enl-Patienten festgestellt. Bei Patienten, die sich nicht in einer Leprareaktion befanden, findet sich nur in 1,5% C-reaktives Protein, bei Patienten mit tuberkuloider Lepra nur in 2,4%. C-reaktives Protein erscheint einige Tage nach Beginn der Reaktion im Serum und verschwindet bei Stillstand der Reaktion wieder. Man kann mit Hilfe eines CRP-Tests Enl von den anderen Leprareaktionen abgrenzen. Bei positivem Test hielt Abe Cortisonbehandlung des Enl für angebracht.

Reich (1967) bestätigte die Beobachtungen Abe's und wies darauf hin, daß CRP keine Antikörpereigenschaften besitze und einen Hinweis auf einen akut entzündlichen Prozess darstelle. Besonders bei Komplikationen und bei schweren Enl-Fällen wird sein Auftreten beobachtet. Bei Patienten mit Enl, die unter Cortisonbehandlung stehen, kommt es zu einem Abfall des CRP-Spiegels. Das Verhalten des CRP-Spiegels kann somit zur Beurteilung der Effektivität einer Enl-Therapie herangezogen werden. Die Fieberhöhe steht nicht mit der Höhe des CRP-Spiegels in Zusammenhang.

Im Urin und im Blut von Enl-Patienten fanden Davison und Kooji Bakterien. Daneben zeigte sich beim Enl ein Anstieg der $\gamma$- Globuline und oft auch ein Anstieg des $\alpha_1$- Globulins (s.o.). Dies könnte ein Zeichen für eine nichtspezi-

fische Antwort auf Gewebszerstörung sein. Der Anstieg der $\gamma$- Globuline könnte aber auch das Vorliegen eines Antikörpers anzeigen. Serum von lepromatösen Patienten binde häufig Komplement, wenn mykobakterielle Antigene vorhanden seien. Weiterhin: Es bestehe keine Beziehung zwischen dem Antikörpertiter bei der Leprominreaktion und beim Enl. Die Entwicklung des Enl sei nach Davison mit einem Abfall des numerischen Index, d.h. der Bakterienzahl pro Gewebseinheit, verbunden. Der Granulierungsgrad der Bakterien ist ähnlich wie bei lepromatöser Lepra, die gerade keiner Reaktion unterliegt. In den Herden der Reaktion sind mehr Bakterien als in den Herden, die keiner Reaktion unterliegen.

Das Enl kann febril oder afebril verlaufen. Begleitet werden die Hauterscheinungen von Neuralgien, Arthralgien, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Gewichtsverlust und eine Leukozytose ist meist vorhanden. Daneben können eine Iritis oder eine Orchitis auftreten.

Karat (1967) beobachtete einige Patienten, die bei der lepromatösen Lepra eine exsudative Polyarthritis ähnlich einer rheumatoiden Arthritis entwickelten, und zwar trat diese Erscheinung während einer Enl-Reaktion auf. Sie verschwand mit dem Abklingen des Enl ohne Restschaden und trat immer wieder bei erneuten Schüben von Enl zusätzlich auf. Bei allen beobachteten Patienten fand sich in den Enl-Herden eine Schädigung sowohl der Haut als auch der subcutanen Gewebe. Daneben traten Fieber, Anorexie und allgemeines Krankheitsgefühl auf.

Job und Karat (1967) berichteten von einem Patienten, der bei Boderline-Lepra ein Enl entwickelte. Einige Tage nach Behandlung mit DDS waren flache Herde aufgetreten, die größer wurden, blau und schmerzhaft waren. Daneben kam es zu Iritis, Orchitis, Hand- und Fußödem, Fieber, Ausfall der Augenbrauen, Lymphknotenvergrößerungen in Axilla und Leistengegend, vergrößerter Milz und Leber, es fand sich dabei eine Gynäkomastie mit Hodenatrophie, Verdickung der Ulnar-und lateralen Poplitealnerven, beidseitiger Ulnar- und einseitiger Medianusparese. Im Blut waren die polymorphkernigen Leukozyten leicht erhöht, die Prothrombinzeit war verlängert. Später trat C-reaktives Protein auf.

Im Knochenmark wurden säurefeste Bakterien gefunden, die zumeist granulär waren. Die Granulome zeigten Epitheloid- und Riesenzellen, Makrophagen und Lymphozyten, säurefeste Bakterien in den Makrophagen. Der Lepromintest war positiv. Zwischen Granulom und Epidermis fand sich eine freie Zone. Um die Hautanhangsgebilde lagen Bakterienglobi. Leber und Hoden wiesen tuberkuloide Granulome auf. Nach Behandlung mit Chloroquin kam es zum Auftreten von Enl. Eine Biopsie während der Reaktion zeigte eine freie Zone zwischen Infiltrat und Epidermis. Es fanden sich Makrophagen und polymorphkernige Leukozyten und ein Gewebsödem. In den schaumigen Makrophagen lagen Bakterien. Bei einem Fall von klinisch und histologisch gesicherter Boderline-Lepra war demnach ein Enl aufgetreten.

Bei Abheilung der Enl-Herde kommt es zu Farbänderungen, offensichtlich durch Hämoglobinabbau, über dunkelrot, blaugrün und blaubraun. Enl heilt, wenn keine Sekundärinfektion hinzukommt, ohne weitere Schäden, gelegentlich mit Hyperpigmentation und Verdünnung der Epidermis ab. Die Heilungsphasen sind verschieden lang.

Mabalay (1965) beschrieb, daß es bei der Abheilung des Enl zu einer Vermehrung fibrösen Gewebes komme, was einer Wundheilung per primam intentionem entspricht. Die Blutgefäße bilden sich weiter zurück. Beim Übergang in eine chronische Form bleiben die Gefäßveränderungen bestehen. Hierbei bleibt auch eine granulomatöse Panniculitis = Erythema induratum leprosum bestehen. Im Enl-Gewebe konnte Mabalay Mukopolysaccharide nachweisen. Er fand in den Histiozyten PAS-positives Material unbekannter Herkunft. Dabei könnte es sich um phagozytiertes Material aus Mycobacterium leprae handeln.

Bei unverminderter Fortdauer des Enl, also in subakuter Phase, sprechen manche von "Panniculitis nodosa". Übergang in die progressive Reaktion wird von schweren allgemeinen Krankheitszeichen begleitet. Dabei treten subcutane Knoten auf, die eventuell konfluieren und ulcerieren können. Solche "progressive Reaktion" verläuft meist sehr viel schwerer als das einfache Enl.
Mabalay (1965) deutete das Enl als Anzeichen für einen Anstieg der Abwehrkräfte. Dementgegen sprach Browne (1964)

dem Enl eine schlechtere Prognose zu und zwar deshalb, weil es einen Überempfindlichkeitszustand gegen Mycobacterium leprae und seinen Toxinen darstelle. Er sah es als Teil des klinischen Bildes der Gewebsallergie. Die gleiche Meinung vertrat schon vor Browne Davison (1957). Er wies darauf hin, daß das Enl allgemein als ein günstiges prognostisches Zeichen gedeutet wurde. Wolcott nannte es ein Zeichen von anwachsender Abwehr, Muir sagte, daß die Zerstörung der Bakterien bei der Reaktion schneller stattfinde als bei ruhenden Krankheitsphasen. Davison bezweifelte jedoch eine günstige prognostische Bedeutung des Enl. Er verglich das Enl mit einer Herxheimer-Reaktion. Auch das Auftraten einer Pannikulitis beim Enl, welche allein schon tödlich verlaufen kann, spricht seiner Meinung nach für die schlechte prognostische Bedeutung des Enl. In einzelnen Fällen machen die Krankheitsverläufe aber auch einen günstigen Eindruck.
Ridley (1960) bemerkte ebenfalls, daß der prognostische Wert des Enl noch sehr umstritten sei. Er sagte, daß allgemein gilt, daß die Leprareaktionen ein Anzeichen für Änderungen im immunologischen Gleichgewicht seien. Beim Enl zeigen die Herde eine entzündliche Infiltration von polymorphkernigen Leukozyten, die bei den anderen Leprareaktionen nicht vorhanden seien. Das Enl erscheint im Gegensatz zu den anderen Leprareaktionen auf praeexistierenden Herden. Untersuchungen von Biopsien ergaben auch, daß die Bakterien in verschiedenen Formen vorliegen können:

1. als solide Bakterien, d.h. als ungebrochene Stäbchen,
2. in einer fragmentierten Form, d.h. als säurefeste Bruchstücke, die noch eine längliche Form haben,
3. in einer körnigen Form, d.h. als Granula, die in Haufen oder Linien angeordnet sind.

Die Zahl der Bakterien beim Enl ist ähnlich der Zahl der Bakterien bei nichtreaktiven Phasen. Im Zentrum des Defektes liegen weniger Bakterien als in seiner Peripherie.
In Bezug auf das Vorkommen von granulierten Bakterien besteht nach Ridley kein Unterschied zwischen Enl-Herden und anderen Lepromen. Ridley beobachtete aber auch, daß die Bakterien vor Beginn einer Enl-Reaktion granulär wurden, und daß der numerische Index bei Gruppen, die später ein

Enl entwickelten, schon vor Beginn der Behandlung höher war als bei solchen, die später kein Enl entwickelten. Enl erschien immer dann, wenn der numerische Index um einen bestimmten Betrag gefallen war und wenn der Granulationsindex einen bestimmten Wert erreicht hatte. Jedoch läßt die kleine Zahl der von Ridley untersuchten Patienten keine Aussage über absolute Werte zu.
Nach der Enl-Reaktion sah Ridley einen scharfen Abfall des numerischen Index, aber nur eine sehr langsame Besserung. Er sieht daher das Enl nicht als günstige Erscheinung an.

Auch Wheate (1958) stimmte mit Davison, Job etc. überein, daß das Enl sich nicht immer günstig auf den Verlauf der Erkrankung auswirke. Es besteht bei der Reaktion eine Tendenz, subakut oder chronisch zu werden, mit der Folge von Nervenschäden.
Montgomery wies ebenfalls auf die sehr schwere Deutung der Reaktion hin, bei der sowohl Besserung als auch Exacerbation des Krankheitsbildes gefunden wurden.

Das Enl kann sich, besonders wenn es von schweren Allgemeinerscheinungen begleitet ist, wie Fieber, Erbrechen, etc. sowie Nebenerscheinungen wie Iritis, Orchitis, Neuritiden, Gelenkbeschwerden etc.. zu einer sehr schweren Komplikation bei der lepromatösen Lepra entwickeln. Die Hautprozesse selbst bilden sich jedoch, wenn es nicht zur Sekundärinfektion kommt, recht gut zurück. Der Wert der Reaktion für die weitere Prognose der Erkrankung ist sehr umstritten, da sowohl Verschlechterung als auch Besserung der Grundkrankheit gesehen wurden. Die Mehrzahl der Autoren scheint jedoch heute der Meinung zu sein, daß das Enl den weiteren Verlauf der Krankheit ungünstig beeinflusse. Nicht zuletzt könnte dies durch die oft schweren Nebenerscheinungen (s.o.) der Enl-Reaktion bedingt sein.

Zur Histopathologie des Enl

Bei einzelnen Patienten wurde im Ausbruch der Reaktion eine fibrinoide Degeneration mit verstärktem Auftreten von eosinophilen Bündeln und mucoider Grundsubstanz, verstärkter PAS-Reaktivität und einer Homogenisierung des kollagenen Gewebes ähnlich wie beim Lupus erythematodes gefunden. Solche Veränderungen findet man jedoch beim

gewöhnlichen Enl nicht, sondern nur in speziellen Fällen. Nach der Fixierung sind sie in älteren Fällen nicht mehr nachweisbar (Richter 1956, Stein). Um die zeitliche Reihenfolge der Veränderungen feststellen zu können, beobachtete Ridley in Präparaten aus verschiedenen Krankheitsstadien hauptsächlich das Auftreten der verschiedenen Zellarten. Dabei fand er, daß in früheren Herden neutrophile polymorphkernige Leukozyten und Eosinophile überwogen. Diese nahmen später ab. Im Frühstadium des Enl waren auch Mastzellen ziemlich zahlreich, die dann auch weitgehend verschwanden. Weiter beobachtete er im Frühstadium Endothelschwellungen und ein Ödem der Blutgefäße im unteren Corium und den angrenzenden Subcutisschichten. In vielen Fällen trat auch eine Angiitis auf.
In der Epidermis käme es zu einer Proliferation der Stachelzellschicht (Job), einer Abflachung der Papillen und einem Anstieg von Pigment in den Zellen der Basalschicht. Die Hauptveränderungen liegen jedoch im tiefen Corium und im subcutanen Gewebe. Das obere Corium ist selten befallen, wenn es jedoch befallen ist, kommt es zu sehr schweren Schäden. Die Vaskularisation der oberen Hautschicht nimmt zu, die Kapillaren werden erweitert, und das interstitielle Gewebe zeigt eine geringe Hämorrhagie. Die lepromatösen Granulome der Haut sind von neutrophilen Leukozyten infiltriert. Mabalay fand bei 27 Biopsien überhaupt keine epidermalen Veränderungen beim Enl.
Sugai und Wade (1953) beschrieben eine akute und eine chronische Form des Enl. Bei der akuten Form käme es zu einer Ansammlung von ruhenden Schaumzellen und zu herdförmigen Infiltraten von Rundzellen, hauptsächlich Monozyten und Neutrophilen. Es liegen keine oder nur geringe Gefäßveränderungen vor. Bei der chronischen Form sind Neutrophile selten. Eventuell findet man einige Abszesse oder Leprazellen. Das fibröse Gewebe nimmt zu, und es sind geringe Gefäßveränderungen zu beobachten. Hauptsächlich befinden sich die Eruptionen in der Cutis, ganz im Gegensatz zum üblichen En, welches nur in der Subcutis liegt. Dies zeigt eine Entzündung der Gefäße an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis.
Epitheloid- und Riesenzellen fehlen immer, gerade in

älteren Herden. In 60% der Fälle werden Bakterien gefunden, die zerbrochen oder granuliert sind. Job beschrieb auch Mikroabszesse und Vaskulitiden in der Subcutis. Bei Ulcerationen werden granulierte, säurefeste Bakterien entladen. Diese Erscheinungsformen des Enl sollen sehr wenig auf eine antilepröse Therapie reagieren.
Job unterschied beim Enl eine milde und eine schwere Form. Bei der milden Form findet man ein Gewebsödem und verstreute Infiltrate in Cutis und Subcutis mit neutrophilen Leukozyten. Bei der schweren Form treten eine Vaskulitis, Nekrose und Abszessbildung auf. In sehr schweren Fällen kann das Enl dabei schon dem Lucio-Phänomen gleichen.

Die Gefäßbeteiligung ist sehr verschieden, geht bis zur Panarteriitis. Gefäßveränderungen hält jedoch Pepler (1955) nicht für primär. Nach Job liegt eine ausgedehnte Gefäßentzündung bis zur nekrotisierenden Arteriitis vor. Auch Richter und Or (1956) legten dar, daß bei der lepromatösen Lepra und ihren Reaktionen eine deutliche Beziehung der Lipoidablagerungen zu den kleinen Gefäßen bestehe, die das Granulom durchziehen. In der Mehrzahl der Fälle findet man lymphozytäre Infiltrate und einige Lymphozytenansammlungen in den Blutgefäßen, daneben Eosinophile und Plasmazellen.
In älteren Enl-Herden nimmt der Gefäßbefall ab (Ridley). In einigen Fällen wurde jedoch noch Endophlebitis, Endarteriitis mit Schwellung der Gefäßwände und eine Infiltration der perivaskulären Schichten beobachtet.

In den Fettläppchen des subcutanen Gewebes findet man entzündliche Infiltrationen von neutrophilen Leukozyten (Klingmüller). Es tritt eine seröse Fettatrophie mit Nekrose auf, die in eine akute Pannikulitis mit Abszeßbildung übergeht. Im chronischen Stadium besteht das Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen. Später kommt es zu einer fibrösen Degeneration der Fettzellen. Dazwischen findet man Herde von Leprazellen. Bakterien werden hier selten gefunden.
Auch Job weist auf die entzündliche Infiltration des subcutanen Gewebes hin mit Neutrophileneinstrom in die Fettläppchen. Dabei können einige Fettläppchen ein glasiges Aussehen annehmen, und es kann zu Nekrosen und Abs-

zeßbildung kommen. Diese Abszesse sind dann mit Neutrophilen gefüllt. Es tritt ein interstitielles Ödem in der Haut und im subcutanen Gewebe auf.
Shuttleworth (1956) fand Gefäßveränderungen in den schmalen subcutanen Blutgefäßen und deren Ästen im Corium. Die Gefäße zeigen Endothelproliferation, Ödem, Zellinfiltration und eine Entzündung im Perivaskularbereich. Die Hauptveränderung stellt jedoch das Ödem im Corium dar. Klingmüller beschrieb eine Entzündung der Leprome im Fettgewebe oder in der Cutis mit Herdbildung von infiltrativen polymorphkernigen Leukozyten.
Ridley stellte die Frage, warum das Enl in den tieferen Hautschichten gelagert sei. Nach Stein kommt es beim Enl zu einer Aktivierung tiefer, bisher unsichtbarer lepröser Herde. Die unsichtbaren infiltrierten Hautschichten unterliegen also einer Lepramaktion. In diesen Schichten findet man auch hauptsächlich ältere Histiozyten. Die Histiozyten nehmen ein schaumiges Aussehen an, und es kommt zu einer Degeneration des Mycobacterium leprae und seiner Wirtszellen. Man findet zerstörte Globi von Mycobacterium leprae.
Walzer (1962) berichtete von einem Fall mit lepromatösen Granulomen an der Grenze von Cutis und Subcutis, die sich in die Subcutis perivaskulär ausbreiteten. Es wurden säurefeste Bakterien nachgewiesen. Nach Behandlung kam es zu einer Verstärkung der Knoten und Entwicklung einer Lepramaktion. Die Knoten waren weich und elastisch. Es wurde ein klebriges, gelbes Material aus ihnen entleert, was auf einen Fettgewebszerfall (Panniculitis) hinweist. Enl trat danach wiederholt auf.
Montgomery beobachtete beim Enl eine abszedierende Panniculitis. Nie fand er eine hyaline oder fibrinoide Veränderung von Blutgefäßen, ebenso keine Nekrotisierung von Arterien oder Thrombosierung. Bei einer Panniculitis findet man nie eine Veränderung der Cutis, die Herde liegen immer nur in der Subcutis. Das entzündliche Infiltrat und der Cutisschaden sprechen nach Montgomery mehr für ein Enl als für eine Panniculitis. Vom üblichen En ist das Enl zu unterscheiden durch das Vorliegen von typischen Leprazellen, die Bakterien und den Sitz.

Bei fast allen von Job untersuchten Enl-Reaktionen fand er die Bakterien zerbrochen oder granuliert, wobei er feststellte, daß sie hauptsächlich vor einem Enl-Anfall granuliert wurden. Hauptsächlich findet man die Bakterien in angeschwollenen Endothelzellen und zwischen den glatten Muskelzellen der Gefäßwände. Die Degeneration der Leprabakterien geht nur langsam vor sich. In den Mastzellen fand man als Reste von Leprabakterien säurefeste Granula.

Das Zerbrechen der Bakterienglobi scheint ein bedeutendes Ereignis zu Beginn einer Enl-Reaktion zu sein. In aktiven Lepromata liegen die Bakterien in unverändert aussehenden Histiozyten und Makrophagen, die dann einer lipoiden Degeneration anheimfallen. In älteren, weniger aktiven Lepromen und in unbehandelten Fällen zerstören viele Schaumzellen und Bakterienglobi das normale Zellbild. Es sind nur noch wenige Zellkerne und fast keine Zellgrenzen mehr zu sehen.

Wells (1957) fand beim Enl einen Anstieg der Esteraseaktivität in den Makrophagen. Die höchste Esterasekonzentration wurde bei lepromatöser Lepra gefunden. Alle Schaumzellen mit Leprabakterien enthielten auch sehr stark esterasepositives Material. In den Lepromen waren die Bakterienglobi in ihrer Wand sehr stark esterasepositiv.

Klingmüller beschrieb einen Anstieg von alkalischer Phosphatase in den Zellinfiltraten von Lupus vulgaris und Lepra (1953). Er stellte sich die Frage, ob eine Beziehung zwischen Esteraseanstieg und Bakterien bestehe. Möglicherweise könnte die Esterase dazu dienen, die Bakterien anzugreifen oder ihre Lipoidhülle zu hydrolysieren. Dementgegen spricht jedoch die Beobachtung, daß bei der Sarkoidose die Esterase unabhängig von Bakterien auftritt.

Die kleinen Hautnerven zeigen Veränderungen wie bei der lepromatösen Lepra. Die Nerven selbst enthalten keine entzündlichen Infiltrate, jedoch findet man in ihrer Umgebung Leprazellen mit säurefesten Bakterien und Leukozyten. Auch in den Schwann'schen Zellen sind Leprabakterien nachweisbar.

Pepler (1955) teilte das Enl nach seinem Zellaufbau in akut, subakut oder chronisch ein. Bei der akuten Form findet man histologisch polymorphkernige Leukozyten, Mikroabszesse und eventuell eine Fettnekrose. Bei der subakuten Form treten Neutrophile, Lymphozyten und Plasmazellen auf,und bei der chronischen Form liegen Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten vor.
Im lepromatösen Gewebe wie auch in frühen Stadien des Enl findet man eine hohe Zahl von Mastzellen. In älteren Enl-Herden kommt es zu einem Abfall der Makrophagen, wahrscheinlich durch Abnahme der Vaskularisation oder durch Gewebsrestitution.
Nach Ridley (1960) kommt es zu fibrinoiden Kollagennekrosen und zu Gefäßnekrosen. Er hielt eine Einteilung des Enl nach der Tiefe seines Sitzes für zweckmäßig. Dabei unterschied er:

1. tiefe Herde: große, subcutane Knoten, die mehrere Tage bestehen bleiben,
2. oberflächliche Herde: schmale, durchscheinende, rosa Knoten in der Haut,
3. nekrotisierende Herde: oberflächliche Knoten mit Gefäßnekrosen und Ulcerationen.

Im unteren Corium und subcutanen Fettgewebe lagen die histiozytären Infiltrate hauptsächlich um Blutgefäße und Hautanhangsgebilde. Die von Ridley als "tief" bezeichneten Herde saßen in den obersten subcutanen Fettschichten und zeigten das Bild einer akuten Panniculitis. Nach dem 4. Tag verschwanden die Leukozyten und es traten mehr Plasmazellen, Lymphozyten und Histiozyten auf. Nach 9 - 12 Tagen zeigte sich die Bildung eines abheilenden Granulationsgewebes.
Im Eiter des Enl sind keine pyogenen Eitererreger zu finden. Klingmüller hält die Nomenklatur von Pepler : "Panniculitis nodosa" nur für bedingt zutreffend.Nach Wade spielen sich die Prozesse beim Enl im tieferen Corium an der Grenze zur Subcutis ab. Die Subcutis wird erst sekundär infiltriert. Zuerst kommt es zu einer Infiltration in bestehenden Schaumzellengranulomen, demnach spielt sich der Vorgang primär im Corium, nicht in der Subcutis ab. Die auftretende Panniculitis ist sekundär.

Browne beschrieb, daß das Enl verbunden sei mit einer chronischen fibrosierenden Panniculitis, mit Ödem, bandartiger subcutaner Fibrosierung und fibrotischer Myositis.

Pepler, Richter und Wade fanden beim Enl keine Radiärknötchen nach Miescher wie beim üblichen En. Nach Pierini sollen diese in Abhängigkeit von der Dauer des Enl doch auftreten können.

Insgesamt ergibt sich Folgendes:

Enl ist ein akutes Geschehen, das das allgemeine Erscheinungsbild der lepromatösen Lepra mit einer Infiltration von polymorphkernigen Leukozyten überlagert. Daneben werden Gefäßnekrosen (Vaskulitiden), Kollagenveränderungen (Fibrinoidbildung) und Ausdehnung der Herde in die Subcutis (Panniculitis) beschrieben. Hierbei scheinen die Gefäßveränderungen im Vordergrund zu stehen, und der Befall der Subcutis scheint sekundär hinzuzutreten. Die Bakterien verändern zu Beginn der Reaktion ihre Struktur. Ob diese Veränderung reaktionsauslösend ist, kann nicht sicher gesagt werden, wird aber von einigen Autoren angenommen.

Zur Bezeichnung des Enl

Pepler (1955) sprach als erster von einer Panniculitis nodosa leprosa, da nach seiner Meinung die Hauptveränderungen beim Enl in der Subcutis zu finden sind. Stein sah die Hauptreaktionsorte dort, wo alte, unsichtbare lepromatöse Herde liegen, die meist im Corium lokalisiert sind. Reiss beschrieb die Hauptveränderungen beim Enl in Gefäßen und deren Umgebung. Wolcott sah als Hauptgeschehen das Ödem des Coriums, und Wade beschrieb als Lage der Eruptionen ebenfalls Stellen mit alten, bakterienhaltigen Lepromen und als Ort für die Reaktion hauptsächlich die Cutis, weniger die Subcutis.

Ein Befall des Fettgewebes wurde von den meisten Autoren gefunden. Die Mehrzahl der Autoren ist jedoch der Meinung, daß zwar im Verlauf der Enl-Reaktion eine Panniculitis auftrete, diese jedoch nicht das primäre Reaktionsgeschehen darstelle.

Muir beschrieb, daß schwere Enl-Knoten aufbrechen können und einen Eiter entleeren, der hauptsächlich aus verflüssigtem Fett bestehe. Es muß also beim Enl eine Pannicu-

litis vorliegen.
Buking schlug vor, von einer akuten oder subakuten Dermo- oder Hypodermitis zu sprechen, als morphologische Bezeichnung setzte er den Begriff nodulär hinzu.

Über die Differentialdiagnose des Enl.

Abzugrenzen ist das Enl vor allem von:

1. dem üblichen En,
2. dem Erythema induratum (Bazin),
3. der Sarkoidosis Darier-Roussy,
4. der Polyarteriitis nodosa.

ad 1: Beim üblichen En finden sich Infiltrationen von polymorphkernigen Leukozyten, Eosinophilen und Riesenzellen in den Septen des Fettgewebes, wo die Gefäße sind. Es bilden sich keine Abszesse. Man findet retikuloendotheliale Radiärknötchen von Miescher.

ad 2: Beim Erythema induratum Bazin kommt es zu Ulcerationen und Nekrosen der Epidermis. Es findet sich eine lymphozytäre Infiltration. Nekroseherde finden sich auch in den Septen und Fettläppchen der Subcutis. Diese Herde sind von Epitheloid-, Riesenzellen und Lymphozyten umgeben und zeigen das Bild einer Wucheratrophie.

ad 3: Beim Sarkoid Darier-Roussy (Dyskeratosis follicularis) kommt es zu Verhornungsstörungen wie Hyperkeratose und Dyskeratose. Daneben bilden sich fingerförmige Epithelfortsätze, die in die tieferen Hautschichten hineinreichen. Im Corium findet man eine chronische Entzündung mit fast ausschließlich Rundzellen.

ad 4: Bei der Polyarteriitis nodosa kommt es zu einer fibrinoiden Nekrose von Intima, Media und Adventitia der Arterien. Man findet ein Infiltrat von polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten.

Klingmüller wies darauf hin, daß das Enl im Gegensatz zum tuberkulösen-und Sarkoidose-En kaum Epitheloid- und Riesenzellen zeige. Eine sichere mikrobiologische Differenzierung war früher kaum möglich. So konnte Doull noch sagen, daß das Mycobacterium leprae nicht identifiziert werden kann, da keine Züchtung möglich sei. Es könnten

durchaus verschiedene Bakterien vorliegen, da der Lepromintest bei der tuberkuloiden Lepra positiv und bei der lepromatösen Lepra negativ ist.

Abgrenzung des Enl vom Erythema necroticans = vom Lucio-Phänomen.

Nach Montgomery geht das Lucio-Phänomen mit generalisierten Hautinfiltrationen einher und tritt hauptsächlich im Gesicht und an den Händen hervor. In 50% der Fälle wurden Leprabakterien nachgewiesen, jedoch kamen sie nur in 10% der Fälle im Serum vor. Neben der diffusen Hautinfiltration kommt es beim Lucio-Phänomen zu Haarausfall, hauptsächlich an den Augenbrauen. Die Erscheinung beginnt mit einem punktförmigen Erythem auf bestehenden Herden. Es treten keine neuen Herde wie beim Enl auf. In der Haut kommt es zu einer Proliferation und Mobilisation von Histiozyten und Polyblasten. Daneben tritt eine Erweiterung, Nekrotisierung und Thrombosierung von Kapillaren auf. Später vertiefen sich die Erytheme und platzen schließlich auf. Sie hinterlassen ein Ulcus mit gezackten Rändern, das von einer chronisch entzündlichen Zone umgeben ist. Oft sind in diesem Stadium auch Sekundärinfektionen zu beobachten. Einige Autoren wiesen darauf hin, daß das Lucio-Phänomen mit dem anaphylaktischen Reaktionstyp verwandt ist. Man fand es hauptsächlich in Mexiko und nur bei einer speziellen Lepraform, die mit diffusen, generalisierten Hautinfiltrationen einhergeht. Die akute Erscheinung dauert ungefähr 13 Tage. Bei der Abheilung findet sich eine zentrale, dunkelbraune Schuppe, die später abfällt. Sie hinterläßt eine unbedeutende Narbe. Der Tod tritt beim Lucio-Phänomen früher ein, oft aufgrund von Sekundärinfektionen.

Zur Therapie des Enl

Murata (1912) meinte vor der Zeit der Chemotherapie, daß beim Enl keine spezifische Therapie notwendig sei. Vor Beginn der Behandlung ist immer abzuklären, ob nicht andere Krankheiten vorliegen, die eine Lepramreaktion vortäuschen, z.B. Tonsillitis, etc. . Beim Vorliegen einer Lepramreaktion sollte dann die Dosis der antileprösen Medikamente vermindert werden, bei milder Reaktion um 50%. Bei schweren

Reaktionen sollte die antileproese Chemotherapie aber ganz ausgesetzt werden. Man gibt dann Analgetica und Sedativa, auch Antimonpräparate wurden in einigen Fällen als erfolgreich genannt.
Bei Befall eines motorischen Nerven (z.B. Nervus ulnaris, Nervus peroneus) gab man lokal Hyaluronidase oder Hydrocortison. Bei Reaktionen mit nekrotischen und bullösen Enl-Erscheinungen gab man ACTH und Corticotropine, jedoch nur, wenn keine anderen Mittel mehr wirksam waren. Diese Mittel wurden bei sich immer weiter ausbreitenden Reaktionen und beim Lucio-Phänomen angewandt.
Shuttleworth (1956) berichtete über eine Versuchsreihe mit Cortison. Er hielt die Hormontherapie bei wiederholt auftretenden Reaktionen für induziert. Sie sollte jedoch wegen der Nebenerscheinungen mit möglichst geringen Dosen und nur kurz durchgeführt werden. Beim chronischen Enl sei der Wert dieser Therapie nur schwer zu beurteilen. Die Therapie müsse hierbei zu lange dauern, auch seien Rezidive unter der Therapie beobachtet worden. Beim akuten Enl wird die Cortisontherapie als sehr erfolgreich genannt. Die Reaktion gehe schon bei kurzzeitiger Cortisonbehandlung zurück, bei lepromatöser Neuritis unterdrücke sie die akute schmerzhafte Reaktion. Es könnten dann größere Nervenschäden vermieden werden.
Canizares (1962) wies jedoch darauf hin, daß bei zu lang dauernder Hormontherapie die Möglichkeit, auf andere Medikamente zu reagieren, stark zurückgehe.
Browne sagte, daß schwere Enl-Fälle nur noch auf Cortisontherapie ansprächen, die dann auch längere Zeit fortgesetzt werden müsse.
Weiter machte Browne (1967) die Beobachtung, daß Patienten während der Einnahme von B663 weniger anfällig für akute Schübe waren. Pettit (1967) beobachtete, daß es zum Enl nach Gabe von B663 weniger kommt, allerdings nach Absetzen des Mittels Enl wieder häufiger wird. Browne (1966) sagte, daß das B663 die akute Verschlimmerung der lepromatösen Lepra unterdrücken könne, bei Fällen mit Enl jedoch sehr hohe Dosen erforderlich seien, um eine Besserung zu bewirken. Er wies darauf hin, daß die von Pettit untersuchte Patientenzahl zu klein war, um verallgemeinernde Aussagen

machen zu können. Browne beobachtete, daß bei einer längeren Behandlung mit B663 neue Enl-Herde auftraten, die alten aber gleichzeitig abklangen. Gab man bei Enl sehr hohe Dosen von B663, so konnte man eine Besserung der Efflorescenzen beobachten. Als Indikation für die Gabe von B663 führte Browne an:

1. lepromatöse Lepra
2. lange bestehendes Enl
3. Dapsone-widerstandsfähiges Enl
4. Dapsoneüberempfindlichkeit und -allergie.

Inkamp (1968) berichtete, daß Patienten mit Enl, die vorher noch nicht mit Corticoiden behandelt worden waren, sehr gut auf B663 reagierten. Es zeigten sich nur geringe Nebenwirkungen. Bei Patienten, die schon Steroide erhalten hatten, konnten diese nach Gabe von B663 vollständig abgesetzt werden.

Ramos (1969) berichtete,daß Griseofulvin eine gute Wirkung bei Enl zeige, auf die Nervenschmerzen jedoch nur einen geringen Effekt habe.

Parikh (1969) behandelte Patienten, die Enl-Reaktionen und polyneuritische Beschwerden zeigten, mit Indomethazin und konnte sehr gute Erfolge bei den Patienten mit schwerer Neuritis feststellen. Die Hautgranulome sprachen unterschiedlich, in den meisten Fällen kaum an. Dementgegen sagte Karat (1970), daß Indomethazin nur eine geringe Wirkung auf die begleitende Neuritis zeige. Ing (1970) fand nach Behandlung mit Indomethazin in 60% und nach Behandlung mit Prednisolon in 75% der Fälle eine Besserung. Indomethazin ist seiner Meinung nach nur bei leichten Enl-Reaktionen von Bedeutung. In 38% der mit Indomethazin behandelten Reaktionen traten als Nebenwirkungen Erbrechen, Übelkeit, usw. auf.

Sheskin und Convit (1965) führten eine Studie durch, bei der von 173 Fällen 50% mit Thalidomid und 50% mit einem Placebo behandelt wurden. Bei der ersten Gruppe trat bei 91,76% der Behandelten eine Besserung auf. Bei der zweiten Gruppe kam es nur bei 27,27% zu einer Besserung, bei 50% trat keine Veränderung auf und 22,73% der Patienten zeigten eine Verschlechterung.

Auch führte Sheskin Versuche durch, bei denen Patienten

mit lepromatöser Lepra und mit Leprareaktionen zur Sedierung Thalidomid erhielten. Bei diesen Patienten hatten keine anderen Mittel mehr angesprochen. Es kam zu einer schnellen, subjektiven Besserung, die Temperatur fiel ab, und es trat eine Resorption der Enl-ähnlichen Herde auf. Der Behandlungserfolg wurde durch Placebogabe kontrolliert. Thalidomid zeigte auch einen heilenden Effekt auf die reaktive Neuritis. Der teratogene Effekt des Medikamentes wurde beachtet, ansonsten wurden keine toxischen Schäden beobachtet.
Als Nebenwirkungen beobachtete Sheskin (1965) bei längerer Behandlung mit Thalidomid: Schläfrigkeit, Obstipation, Trockenheit der Mund- und Nasenschleimhaut, Erytheme auf Gesicht und Brust, Ödeme an den Extremitäten, ungewöhnlichen Appetit, bläschen- und exemartige Hautausschläge. Es war jedoch in keinem Falle nötig, das Medikament wegen der Nebenwirkungen abzusetzen. Bei einer Nachuntersuchung nach zehn Monaten ergab sich keine Veränderung in Blutbild, Urin und Leberfunktion.
Einige andere Autoren (Davey, Jopling, Smith 1966) wiesen jedoch darauf hin, daß die Zahl der untersuchten Fälle zu gering sei, um über die Effektivität von Thalidomid schon allgemeingültige Aussagen zu machen.
Waters (1968) sagte, daß sich bei der Thalidomid-Behandlung der Lepra außerhalb einer Reaktion kein Erfolg zeige. Thalidomid sei somit kein Antileprotikum.
Auch Pearson (1969) und Languillon (1969) sahen eine recht gute Wirkung von Thalidomid bei Enl, wobei letzterer nochmals darauf hinwies, daß diese Therapie wegen des teratogenen Effektes bei Frauen nur möglich sei, wenn eine bestehende Gravidität sicher ausgeschlossen worden wäre. Bei Männern sei sie gänzlich ungefährlich.
Hastings (1970) beobachtete, daß das Thalidomid vornehmlich auf das Fieber und auf die Hautprozesse bei Enl wirke. Abgesehen von seinem teratogenen Effekt, sei es weniger toxisch als Corticosteroide, und seine Anwendung erscheine daher beim Enl berechtigt. Der Wirkungsmechanismus bei Enl sei noch unbekannt.
Hastings (1973) wies auf Sheskins Beobachtung (1965), daß das Thalidomid die übliche Manifestation des Enl unter-

drücke, hin. Der Mechanismus dieser Reaktion sei unklar, doch könne es sich seiner Meinung nach beim Thalidomid um ein immunsuppressives oder antiphlogistisches Medikament handeln. Hastings fand jedoch in Versuchen, daß das Thalidomid keinen Effekt auf die Antigen-Antikörper-Reaktion und auf die Komplementaktivität habe und auch nur begrenzte antiphlogistische Wirkung zeige.
In Vodergrund der Behandlung des Enl stehen Corticosteroide und in letzter Zeit Thalidomid. Die Corticosteroide sind wegen ihrer Nebenwirkungen in der Anwendung nicht so günstig wie Thalidomid, bei dem lediglich der teratogene Effekt zu beachten ist, sonst aber bisher keine wesentlichen Therapieschäden festzustellen waren.

## 5. Neuere Untersuchungen über Enl

### Zur Ätiologie

Waters (1967) wies nochmals darauf hin, daß eine Enl-Reaktion nicht nur nach Sulfontherapie auftreten kann, sondern auch nach anderen Medikamenten und ohne jede Behandlung gesehen wurde. Auch er sah einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Enl und dem Bakterientod.

Das Auftreten eines Enl scheint nach Ridleys Meinung (1969) von den Bakterienantigenen und der Gefäßversorgung abhängig zu sein. Die Art der Enl-Reaktion sei nicht bekannt, jedoch trete es häufiger bei solchen Patienten auf, die zu Beginn eine größere Bakterienzahl beherbergen und eine nur geringe Resistenz aufweisen.

### Zum klinischen Verlauf

Waters (1968) berichtete, daß von einigen Ärzten Dapsone auch nach Auftreten eines Enl in voller Dosis weitergegeben wurde. Am Bild und Verlauf des Enl änderte sich hierdurch nichts.

Ridley und Waters (1969) hielten die Einführung einer weiteren undefinierbaren Untergruppe der Lepra, der IL-Gruppe = Indefinite Leproma für praktisch. Patienten dieser Gruppe können auch bei Behandlung ein schweres Enl entwickeln, jedoch nicht so häufig wie die der LL-Gruppe, aber häufiger als die der BL-Gruppe.

Karat (1968) beobachtete beim Enl eine Abnahme neurologischer Funktionen, d.h. sowohl der Sensibilität als auch der Motorik. Hauptsächlich waren hierbei der Nervus ulnaris, der Nervus medianus sowie die Poplitesnerven befallen. Nervus radialis und Nervus facialis schienen nicht befallen. Die Abnahme der neurologischen Funktionen beim Enl ist ohne Therapie progressiv. Es bleibt ein neurologisches Defizit zurück. Weiter fand Karat (1969) bei einigen Enl-Reaktionen eine Lymphknotenvergrößerung in Axilla und Leistengegend. Die Lepragranulome zeigten eine völlige Durchsetzung mit Bakterien und eine Infiltration von polymorphkernigen Leukozyten.

Zur Immunologie

Ridley (1969) war der Meinung, beim Enl komme es zu einer Änderung humoraler Immunität. Mayama (1969) beobachtete im Serum von Enl-Patienten einen Immunglobulinanstieg. Er vermutete beim Enl daher eine Schädigung des Immungewebes. Möglicherweise wird die Zelldegeneration bei vorherbestehenden Herden mit der Produktion von Antikörpern beantwortet. Eventuell fördert die Anwesenheit von Bakterien oder Bakterienprodukten die Produktion humoraler Antikörper.

Gelber (1972) verglich das Enl mit einer Autoimmunkrankheit, z.B. mit Lupus erythematodes. In mehr als 50% der von ihm untersuchten Enl-Reaktionen fand sich im Serum eine Immunkomplexpräzipitation. Diese Reaktion ist bei anderen Lepraformen äußerst selten. Es scheint daher ein Zusammenhang zwischen Enl und der Immunkomplexpräzipitation zu bestehen.

Waters (1973) fand ebenfalls bei Patienten mit Enl einen höheren Immunkomplexspiegel als bei Patienten ohne Enl.

Pearson (1973) führt die Entzündungsherde in den Nerven beim Enl sowie Ödeme und Nekrosen auf Immunkomplexreaktionen an diesen Stellen zurück.

Zur Histologie

Ridley (1969) fand die histologischen Veränderungen beim Enl häufig am Rande des subcutanen Fettgewebes. In einigen Herden sind eine Vaskulitis und vaskuläre Nekrosen vorherrschend. In den oberen Hautschichten findet sich ein Ödem, und es kommt eventuell zur Nekrose kleiner Gefäße. In den Wänden der großen Blutgefäße fanden sich manchmal Bakterien.

Izaki (1968) fand beim Enl einen Anstieg der fibrinolytischen Aktivität, sowohl im Blut als auch im betroffenen Gewebe. Bei Patienten, die sich nicht in einem Enl-Schub befanden, war der Anstieg der fibrinolytischen Aktivität im Gewebe nur sehr gering.

Cardama (1968) beschrieb beim Enl histologisch eine extravaskuläre Aggregation von Erythrozyten in entzündlichen Zellen. Die Gefäße der Cutis und Subcutis waren dilatiert und zeigten eine Endothelschwellung. Daneben kommt es zu

einer Nekrose von Fettzellen.

Zur Elekronenmikroskopie

1971 berichtete Okada zum ersten Mal über elektronenmikroskopische Untersuchungen beim Enl. Hierbei fand er neben intracytoplasmatischen schaumigen Strukturen degenerierte Kollagenfasern, eine Phagozytose von Zelltrümmern und Leprabakterien in den Leukozyten, welche in die Enl-Herde eingedrungen waren. In den Leprazellen des Enl zeigten sich feine Granula, die diffus verteilt oder als Klumpen im Cytoplasma lagen. Diese Granula konnten nicht in allen Leprazellen gefunden werden, ihre Beschaffenheit war unbekannt.

1974 stellte Okada weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen des Enl an. Er fand hierbei an einigen Stellen Leprazellen, die nebeneinander angeordnet waren, an anderen Stellen eine zusätzliche Infiltration von polymorphkernigen Leukozyten und Monozyten. An solchen Stellen waren die schaumigen Strukturen der Leprazellen zerstört und standen mit dem Interstitium in Verbindung, d.h. es fanden sich Trümmer der zerstörten Zellen im Interzellularraum. Ebensolche Trümmer sah er auch in den polymorphkernigen Leukozyten und in den Monozyten. Die Kollagenfasern waren in ein elektronendichtes Material degeneriert. Weiter beobachtete Okada, daß die Plasmamembranen der Leprazellen verschwanden, wenn sie mit degenerierenden Kollagenfasern in Berührung kamen. Dies sah er als die erste Veränderung beim Enl an. Er bezeichnete sie als "coincident impairment of fiber and membrane", zusammenfallende Beeinträchtigung der Fasern und Membranen.

Daneben fand er in den Leprazellen des Enl viele feine, elektronendichte Granula, die im Cytoplasma diffus verteilt oder klumpenförmig angeordnet waren (s.o.). Sie fanden sich auch neben den Wänden schaumiger Strukturen, aber nicht in Leukozyten und Monozyten, sowie in Leprazellen von Patienten mit unbehandelter lepromatöser Lepra. Er wies nach, daß diese Granula aus Protein bestehen, da sie sich nach Pepsinbehandlung aufgelöst hatten. Ihre Herkunft ist unbekannt.

In immun-elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte

Okada nachweisen, daß im Cytoplasma der Leprabakterien Antigen-Antikörper-Komplexe vorliegen, da Ferritin gebunden wurde. Im Serum von Enl-Patienten fanden sich Antikörper gegen das Cytoplasma der Leprabakterien, die Antigene liegen also im Cytoplasma der Leprabakterien. Wenn die Leprazellen durch Antigen-Antikörper-Reaktion zerstört werden, kommt es seiner Meinung nach zur Enl-Reaktion.

## B. Eigene Beobachtungen

### a. Material und Methode

Zur Untersuchung kamen Biopsien von drei äthiopischen Kranken mit lepromatöser Lepra, die unter Chemotherapie ein Enl erlitten. Im einzelnen handelte es sich um folgende Kranke:

1. Patient

Es handelte sich um einen Patienten mit lepromatöser Lepra. An den Armen traten schmerzhafte Knoten auf, die in ihrem klinischen Bild und Verlauf ein Erythema nodosum leprosum waren. Die Probeexcision wurde unter Lokalanästhesie aus einem Arm entnommen.

2. Patient

Bei diesem Patienten mit lepromatöser Lepra traten Knoten und Flecken im Gesicht und an den Armen auf. Besonders am rechten Unterarm, wo auch die Excisate entnommen wurden, fanden sich tiefsitzende schmerzhafte Knötchen, die im Corium lagen. Damit handelte es sich um eine lepromatöse Reaktion.

3. Patient

Es handelte sich um einen 32jährigen Patienten, der seit 5 Jahren an lepromatöser Lepra litt und seitdem mit DDS behandelt wurde. Es kam zum Auftreten eines Erythema nodosum leprosum. Einige Tage später ging dieses in eine bullöse Reaktion über, und es trat Fieber auf. Der Patient wurde mit Thalidomid behandelt. Nach drei Tagen zeigte sich eine gute Wirkung mit Besserung von Hals, Oberkiefer und bullöser Reaktion. Das Fieber ging zurück. Excisate wurden aus dem Oberarm entnommen und zwar während des Enl und während der bullösen Reaktion.

Weitere vier Biopsien wurden von Dr. Fischer gleichfalls aus Äthiopien entnommen, im einzelnen von folgenden Kranken:

4. Patient

26jähriger, an lepromatöser Lepra erkrankter Patient. Seit 2 Jahren DDS-Therapie. Wegen zeitweiliger Reaktionen wurde DDS reduziert, vorübergehend ganz abgesetzt, und kleine Dosen Prednisolon zusätzlich verordnet.

5. Patient

15jähriger Patient, der seit vier Jahren an lepromatöser Lepra litt. Seit einem Jahr erhielt er DDS und zeigte jetzt erstmals eine Reaktion.

6. Patient

40jähriger Patient, seit fünf Jahren lepromatöse Lepra. Seit zwei Jahren wurde er mit DDS behandelt, er erhielt aber wegen häufiger Reaktionen in letzter Zeit Prednisolon.

7. Patient

30jähriger Patient, der seit zwei Jahren an lepromatöser Lepra litt und seit einem Jahr mit DDS behandelt wurde. Er zeigte daraufhin eine geringe Reaktion vom Typ des Enl.

Die Gewebe waren formalinfixiert und in Paraplast eingebettet. Übliche Färbungen der Schnitte. Vom Patienten Nr. 1 konnte ein Teil des Gewebes zur Submikroskopie in Epon eingebettet werden. Das Material für die Elektronenmikroskopie wurde mit Glasmessern geschnitten, auf beschichteten Kupfernetzen aufgefangen und mit Uranylacetat und Bleicitratlösung nach Reynolds nachkontrastiert. Betrachtung und Aufnahmen mit dem Elektronenmikroskop: EM $9S_2$ der Firma Carl Zeiss.
Im Folgenden sollen die jeweiligen Biopsien gesondert besprochen werden.

## b. Darstellung und Diskussion der einzelnen Patienten-Biopsien

### Histologisches Bild der Biopsie Nr.542/69 des 1.Patienten

Die Epidermis ist unauffällig. Im tiefen Corium finden sich vornehmlich lympho-histiozytäre Infiltrate (Abb.1). Sie liegen teilweise perivasal (Abb.2,3). Das Kollagen im Corium scheint verdichtet, da es durch die Infiltrationen verdrängt worden ist. Auch die Hautanhangsgebilde sind von Veränderungen betroffen, z.B. werden die Schweißdrüsen von Infiltratzellen umgeben (Abb.5). Die Infiltrate dehnen sich diffus aus und zwar sowohl zwischen das Kollagen als auch in das Fettgewebe (Abb.4). Hierbei durchsetzen sie die Septen der Fettgewebsläppchen und zerstören diese zum Teil durch Granulombildung. Die Infiltrate liegen hier teilweise perivasal.

Die von Infiltraten umgebenen Gefäße zeigen eine Endothelschwellung (Abb.2). Die Infiltrate bestehen aus Rundzellen, sowie fibrozytischen und makrophagischen Elementen. Die Schwellung der Gefäßwände (Abb.2) deutet auf einen vaskulitischen Prozess hin, ebenso die beginnende Zerstörung der Gefäßteile (Abb.3).

Diagnose: Vaskulitische subcutane Reaktion vom Typ des Enl bei lepromatöser Lepra.

### Histologisches Bild der Biopsie Nr.544/69 des 2.Patienten

In der histologischen Übersicht scheint es, daß die Leprome sich vorwiegend gefäßgebunden entwickeln und sich dann weiter ausdehnen (Abb.6).

Die Epidermis ist nicht verändert. Unter ihr liegt ein breiter freier Grenzstreifen. Im oberen Corium finden sich umschriebene, eher diffus verteilte, vorwiegend gefäßgebundene Schaumzellengranulome, die das Kollagen verdrängen, so daß dieses verdichtet erscheint (Abb.6). Die Leprome liegen meist perivasal, an einigen Stellen scheinen sie aber auch am Rand kleine, eventuell neugebildete, Gefäße mit einzubeziehen (Abb.7,8). Im tieferen Corium und in der Subcutis finden sich ähnliche Granulome wie im oberen Corium. Auch hier sind sie praktisch immer gefäßgebunden und vornehmlich mit Rundzellen durchsetzt (Abb.9,10). Man gewinnt den Eindruck, daß solche Zellen perivasal ausgeprägter vorhanden sind.

Es finden sich auch perineurale Infiltrate.
Das Endothel der Gefäße scheint geschwollen und die Zahl der Gefäße vermehrt. Das Gefäßbild macht insgesamt den Eindruck eines sich entwickelnden, proliferativen Gefäßprozesses (Vaskulitis) auf der Basis einer alten Lepra (Abb.8).
Diagnose: Lepromatöse Reaktion mit einer lymphozytären Infiltration.

Histologisches Bild der Biopsien Nr.545/69 und Nr.549/69 des 3.Patienten

Biopsie Nr.545 /69, 1. Stadium: Enl
Die Epidermis scheint unverändert. Im ganzen Corium verteilt findet man kleine schaumzellige Leprome, die vorwiegend gefäßgebunden sind. In diese Leprome sind Rundzellen eingestreut, die teils auch herdförmig angeordnet erscheinen (Abb.11). Gelegentlich finden sich auch Riesenzellen (Abb.12, 13), eher vom Fremdkörpertyp. Selten sieht man Eosinophile und Plasmazellen (Abb.14). Auch in der Nachbarschaft von Hautanhangsgebilden (Talgdrüsen, Haarscheiden, Nerven), bzw. diese umgebend, sieht man schaumzellige, von Rundzellen durchsetzte Leprome. An den Nerven scheint die Entzündung vom Perineurium aus vorzudringen. Die Kollagenfasern des Coriums wurden durch die Leprome verdrängt (Abb.11). In der Subcutis finden sich kleine Infiltrate, fast ausschließlich aus Rundzellen bestehend.
Diagnose: Lepromatöse Lepra mit Reaktion, die ein Enl darstellt.
Biopsie Nr.549/69, 2. Stadium: bullöse Reaktion
Die spongiotische Epidermis ist von Zellen, meist granulierten Leukozyten, durchsetzt (Abb.16). Im oberen Corium, unterhalb der Epidermis, zeigt sich ein ausgedehntes Ödem mit Infiltraten. Im ganzen Corium findet sich eine Kollagenverquellung (Abb.15). Die Infiltrate reichen bis in die Subcutis, jedoch sind sie hier kleiner als im Corium.
Das Infiltrat zeigt segmentkernige Leukozyten, fast bis zur leukozytären Abszedierung (Abb.15). Daneben finden sich Lymphozyten und Histiozyten.

Die Gefäße, die in die Infiltrate mit einbezogen sind, bzw. von diesen umgeben werden, sind entzündlich verändert. Sie zeigen Endothelschwellung (Abb.18) und sind an einigen Stellen völlig degeneriert. In den Gefäßen findet man vermehrt segmentkernige Leukozyten, die sich hauptsächlich an den Gefäßwänden angeordnet haben und die Wand der Gefäße durchsetzen (Abb. 17), also alles deutliche Zeichen einer Vaskulitis.
Diagnose: Es handelt sich um eine bullöse Reaktion (oberes Corium) eines Enl mit ausgeprägter Vaskulitis.

Histologisches Bild der Biopsie Nr.1252/67 des 4.Patienten
Die Epidermis ist unauffällig. Im oberen Corium finden sich kleinere, im unteren Corium größere Leprome, die zusätzlich lympho-histiozytär durchsetzt sind. Es finden sich aber auch, hauptsächlich in Gefäßnähe, einige polymorphkernige Leukozyten (Abb.20). Die leprösen Granulome sind praktisch immer perivasal angeordnet, und man findet kaum ein Gefäß, das nicht von schaumigen Granulomzellen umgeben ist(Abb.19). Weitere finden sich auch um die Hautanhangsgebilde.Die Schweißdrüsen sind von Zellen durchsetzt und scheinen zu degenerieren. Das Endothel der Gefäße ist geschwollen (Abb.19, 20). Die Infiltrate greifen auf die Subcutis über.
Diagnose: Enl bei lepromatöser Lepra.

Histologisches Bild der Biopsie Nr.30/68 des 5.Patienten
Die Epidermis ist nicht verändert. Im gesamten Corium finden sich Lepragranulome, die bis in die Subcutis hineinreichen und von lympho-histiozytären Zellen durchsetzt sind. In Gefäßnähe finden sich polymorphkernige Leukozyten. Stellenweise kommt es zu größeren leukozytären Ansammlungen, und in den Gefäßen scheinen die Leukozyten vermehrt zu sein (Abb.23). Die Granulome liegen perivasal oder beziehen Gefäße mit ein. Das Corium scheint ödematös verändert, und die Gefäße zeigen eine deutliche Schwellung (Abb.23). Auch sind vermehrt Gefäße, besonders in das obere Corium, eingesproßt. Diese sind wandgeschädigt, erweitert, zum Teil vaskulitisch degeneriert. Das gesamte Stroma ist von Infiltratzellen durchsetzt. Die Hautan-

hangsgebilde sind ebenfalls von Lepromen umgeben bzw. durchsetzt, z.B. Schweißdrüsen (Abb.21) und Nerven. In der Subcutis finden sich große Infiltrate, die sich auch in den Septen ausbreiten. Auch hier finden sich viele polymorphkernige Leukozyten.
Diagnose: Enl bei lepromatöser Lepra.

Histologisches Bild der Biopsie Nr.31/68 des 6.Patienten
Unter normaler Epidermis zeigen sich im oberen Corium um die Papillarkapillaren einige im Cytoplasma schaumige Zellen. Diese werden in tieferen Schichten größer. Sie können neben Haarscheiden liegen (Abb.24). Die Leprome liegen zumeist perivasal (Abb.25). Die Gefäße sind vaskulitisch verändert, sehr stark gefüllt und ödematös. An einigen Stellen entwickeln sich Riesenzellen. In den Granulomen findet man überwiegend mononukleäre Rundzellen, daneben Histiozyten, Schaumzellen und polymorphkernige Leukozyten. Auch die Nerven sind von Lepragranulomen umgeben, bzw. von Zellen durchsetzt. Besonders im unteren Corium zeigt sich ein fast nekrobiotisches Bild. Infiltrate finden sich auch in der Subcutis und liegen auch hier perivasal.
Diagnose: Enl bei lepromatöser Lepra.

Histologisches Bild der Biopsie Nr.32/68 des 7.Patienten
Die Epidermis ist unverändert. Das obere Corium ist von kleinen, lymoho-histiozytären, perivasalen Infiltraten durchsetzt. Neben den überwiegenden mononukleären Rundzellen finden sich auch einige polymorphkernige Leukozyten. Lepromatöse Granulome finden sich besonders Hautanhangsgebilden angelagert (Haarscheiden, Talgdrüsen). In der Subcutis fanden sich wenig pathologische Veränderungen. Infiltrate finden sich jedoch an der Corium-Subcutis-Grenze, zumeist perivasal.
Die Gefäße sind vaskulitisch verändert, d.h. sie zeigen mehr oder weniger alle Endothelschwellung und enthalten viele Leukozyten (Abb.26).
Diagnose: Enl bei lepromatöser Lepra.

## c. Elektronenmikroskopie einer Patienten-Biopsie

### Elektronenmikroskopisches Bild einer Biopsie des 1. Patienten

Die lepromatösen Granulome werden hierbei zumeist im mittleren bis tiefen Corium angetroffen. Vornehmlich sieht man sie in Gefäßnähe (Abb.29,30) und in der Umgebung peripherer Nerven (Abb.27). Die Granulome weisen neben bakterienhaltigen Schaumzellen (Abb.27, 29, 30) Histiozyten (Abb.29), Rundzellen (Abb.29, 30, 31) und Fibrozyten (Abb.27) auf. Einmal lag in ihrer Nähe eine Mastzelle (Abb.27).

Die Leprazellen sind in keinem der hier betrachteten Schnitte intakt. Ihre Zellmembran kann zerstört sein, dann findet man ihre Trümmer im Interstitium verstreut (Abb. 27). Im Interstitium findet man auch noch andere Strukturen, bei denen es sich um Reste von Zellbestandteilen handeln könnte, die von Leprazellen stammen (Abb.27, 29, 30). Daneben erkennt man im Interstitium vereinzelt Klumpen von granulärem Material (Abb.27). Bei diesem könnte es sich um die von Okada im Cytoplasma der Leprazellen gefundenen Proteingranula handeln, die durch die Zerstörung der Leprazellen ins Interstitium gelangt sein könnten.
In den schaumig degenerierenden Cytoplasmaresten der Leprazellen findet man Bakterien (Abb.27, 29, 30). Diese sind von einer elektronentransparenten Zone umgeben, die verschieden groß ist (Abb.27 - 30). Mehrere Bakterien werden von einer feinen Membran zu einer Gruppe zusammengefaßt (Abb.27, 29, 30, 31). In der Umgebung der Bakterien findet sich im Cytoplasma diffus verteilt oder in Klumpen granuläres Material (Abb.28).
Die Gefäße scheinen weitgehend intakt. An einigen Stellen sieht man eine Verdopplung der Basalmembran (Abb.27, 29, 30, 31). Im Gefäßlumen kann man Strukturen erkennen, bei denen es sich ebenfalls um Trümmer von Zellen und Zellbestandteilen handeln könnte (Abb.29, 30, 31).
Weiter findet man Bakterien im Cytoplasma der Schwann'schen Zellen von peripheren, myelinisierten Nerven (Abb. 27, 28). Die Schwann'schen Zellen sind an der noch intakten Basalmembran zu erkennen. Die elektronentransparente Zone ist bei den Bakterien in den Schwann'schen Zellen

teils klein (Abb.27), teils aber auch recht groß (Abb.28).

Weiter fällt auf, daß die Mitochondrien im Cytoplasma von Zellen, die im Leprагranulom liegen, z.B. Rundzellen, vesikulär verändert zu sein scheinen.

## C. Besprechung der eigenen histopathologischen Untersuchungen: Über Vaskulitis beim Enl und andere histologische und elektronenmikroskopische Veränderungen.

### a. Histologie

Die Epidermis zeigt kaum eine Veränderung. In einem Fall wurde sie bei weiterem Fortschreiten der Reaktion durch Einwanderung von granulierten Leukozyten reaktiv mitverändert.

Die Hauptveränderungen beim Erythema nodosum leprosum zeigten sich im Corium. Hier fanden sich bei jedem der betrachteten Fälle lepromatöse Granulome, die von Infiltraten durchsetzt waren. Diese infiltrierten Lepragranulome zeigten jedoch in den verschiedenen Schichten des Coriums eine unterschiedliche Ausprägung. Im unteren Corium, und damit auch an der Corium-Subcutis-Grenze, waren sie meistens größer und deutlicher ausgeprägt als im oberen Corium. Dies könnte ein Ausdruck dafür sein, daß die Veränderungen ihren Ausgang vom unteren Corium aus nehmen, dann aber weiter fortschreiten und sich somit im unteren Corium schon am weitesten ausgebildet haben. Das Stroma des Coriums ist meist von einzelnen Infiltratzellen durchsetzt, was aber keinen Schluß auf die Art des Weiterschreitens der Veränderungen zuläßt. Kollagen wird nicht vermehrt gebildet. Gelegentlich kommt es zu einem corialen Ödem.

Im unteren Corium findet sich in einigen Fällen ein nahezu nekrobiotisches Bild. Auch dies scheint sich erst in weiter fortgeschrittenen Stadien der Enl-Reaktion zu zeigen, denn die anderen Veränderungen (Ausbreitung der Lepragranulome, Größe der Infiltrate, etc.) waren hier schon recht groß.

Das gesamte Corium weist eine vermehrte Anzahl von Gefäßen auf, die wohl durch Proliferation entstanden sind. Eine relativ starke Gefäßproliferation findet sich im oberen Corium.

Die Granulome bestehen aus für die lepromatöse Lepra typischen Schaumzellen. Die Infiltrate in den Granulomen haben vornehmlich lympho-histiozytären Charakter, d.h. sie zeigen

Rundzellen, fibroblastische und makrophagische Wucherungen. Vereinzelt findet man die Rundzellen herdförmig angeordnet, stellenweise scheinen sie perivasal stärker ausgeprägt vorzuliegen. Daneben findet man granulierte Leukozyten. Stellenweise kommt es zur Bildung von Riesenzellen. Diese Riesenzellen scheinen eher den Typ der Fremdkörperriesenzellen darzustellen, was eine Reaktion auf die granulomatösen Wucherungen oder aber sogar auf die Leprabakterien mit ihren Produkten sein könnte. Vereinzelt zeigen sich Eosinophile und Plasmazellen.
Ob das Erscheinen von Eosinophilen mit dem Krankheitsbild der lepromatösen Lepra bzw. mit ihrer Reaktion, dem Enl, zusammenhängt, kann sehr schlecht beurteilt werden. Die meisten der Patienten leiden gleichzeitig an Parasitenbefall, und das Auftreten von Eosinophilen könnte dann durch diese zusätzliche Erkrankung bedingt sein, wenn man nicht hierdurch eine Auslösung der Reaktion annehmen will.

Segmentierte Leukozyten scheinen akut im Verlauf der Reaktion aufzutreten und das Bild einer leukozytären Abszedierung hervorzurufen. Die polymorphkernigen Leukozyten scheinen dabei in Gefäßnähe dichter gelagert. Da solche Zellen vornehmlich bei entzündlichen Ereignissen auftreten, scheint mir auch hier eine solche Reaktion abzulaufen. Auch das Bild der Abszedierung würde in diesen Rahmen passen.
Die Lepragranulome liegen zumeist perivasal und dehnen sich im gesamten Corium und in der Subcutis aus. Daneben findet man sie um praktisch alle Hautanhangsgebilde wie Schweißdrüsen, Haarscheiden, Talgdrüsen und Nerven. Die Hautanhangsgebilde sind zum Teil von Infiltratzellen durchsetzt und werden von ihnen zerstört. Die Lumina der Schweißdrüsen sind gelegentlich obliteriert oder gänzlich zerstört. Bei den Nerven scheint die Entzündung vom Perineurium aus vorzudringen, wodurch es schließlich zu einer völligen Zerstörung der Nerven kommen mag. Die Leprome sind praktisch immer gefäßgebunden. Das spricht im wesentlichen für eine hämatogene Ausdehnung.
In der Subcutis findet man nicht in allen Fällen ausgedehnte Granulome. Dort, wo die Subcutis noch nicht befallen ist, liegen jedoch meist recht große Infiltrate an der

Corium-Subcutis-Grenze vor, die sich in Richtung auf die Subcutis hin auszubreiten scheinen. Auch in der Subcutis liegen die Granulome zum größten Teil perivasal in den Septen der Fettläppchen. In den Infiltraten, die die Granulome durchsetzen, findet man viele Rundzellen, aber auch granulierte Leukozyten. Die entzündliche Komponente ist in den Veränderungen der Subcutis deutlich zu erkennen. Damit kann man von einer Panniculitis sprechen, die jedoch nicht der primäre Ort der Reaktion zu sein scheint. In einigen Biopsien ist die Subcutis noch nicht oder kaum befallen, obwohl die Reaktion im Corium schon deutlich fortgeschritten ist. Eine Panniculitis scheint im Laufe der Enl-Reaktion mehr reaktiv - nach den Veränderungen im Corium - hinzuzutreten.

Die Gefäße, sowohl im Corium als auch in der Subcutis, zeigen eine deutliche Endothelschwellung, also Anzeichen eines vaskulitischen Prozesses. An vielen Stellen findet sich auch eine regelrechte Zerstörung der Gefäßwände. Die Permeabilität der Gefäße scheint gestört, was an einigen Stellen im Corium zu ödematösen Veränderungen geführt hat. Gelegentlich ist die Zahl der Gefäße deutlich vermehrt, wie das bei einer proliferativen Entzündung vorkommt. In den Gefäßen findet man eine sehr große Zahl segmentierter Leukozyten. Sie haben sich hauptsächlich im Randstrom, d.h. an den Gefäßwänden, gesammelt, können hier offenbar die Gefäßwände durchdringen, um ins Gewebe zu gelangen. Die Gefäße sind stärker gefüllt als normal. Insgesamt macht das Gefäßbild den Eindruck einer starken entzündlichen Veränderung, einer Vaskulitis, die sowohl eine exsudativ-infiltrative Komponente (Endothelschwellung, Ödem, Diapedese von Leukozyten und Lymphozyten) wie auch eine proliferative Komponente (Gefäßproliferation, Makrophagen) aufweist.

Auf der Basis einer alten Lepra hat sich eine Reaktion aufgepfropft, die mit ausgedehnten Infiltrationen in die schon vorhandenen Lepragranulome einhergeht. Dieser infiltrative Prozess scheint von Gefäßen auszugehen, denn diese sind meist vaskulitisch verändert. Vom unteren Corium ausgehend, breitet sich der Prozess weiter ins Corium hinein und ins Fettgewebe aus. Fast alle Gefäße sind in

die Granulome mit einbezogen,. bzw. werden von infiltrierten Granulomen umgeben. Das vaskulitische Geschehen steht nach diesen Befunden bei der Enl-Reaktion weit im Vordergrund. Eine Panniculitis scheint sekundär hinzuzutreten.

b.Elektronenmikroskopie

Leider war von 60 zur Elektronenmikroskopischen Bearbeitung gewonnen Biopsien Leprakranker nur eine Biopsie jetzt brauchbar. Die anderen stammten nach histologischer und klinischer Prüfung nicht von Kranken mit sicherer Reaktion vom Typ des Enl. Deswegen kann nur ein kurzer Eindruck von einer Biopsie gebracht werden.
Um Hautanhangsgebilde und um Gefäße findet man für die lepromatöse Lepra charakteristische Schaumzellengranulome. Sie liegen im mittleren bis tiefen Corium.
Die Leprazellen enthalten Bakterien im schaumig degenerierten Cytoplasma. Es ist nicht mit Sicherheit zu sagen, wie weit die Bakterien schon degeneriert sind. Sie sind von verschieden großen elektronentransparenten Zonen umgeben, deren Größe eventuell auf den Zustand der Bakterien schließen läßt, da sie, wie verschiedene Autoren annehmen, mit Degenerationszunahme der Bakterien größer werden.
Mehrere Bakterien werden durch eine einzelne Membran in Gruppen zusammengefaßt. Bei dieser Membran könnte es sich um die Membran eines Phagozytosebläschens handeln, wodurch eine Aussage über die Art der Aufnahme der Bakterien in die Zelle möglich wäre.
Man könnte die an einigen Stellen zu erkennende Verdopplung der Basalmembran der Gefäße vergleichen mit der Verdopplung der Basalmembran, die Job 1972 (s.o.) an Melanozyten und Fortsätzen der Schwann'schen Zellen bei der lepromatösen Lepra fand.
Bakterien waren auch im Cytoplasma Schwann'scher Zellen zu sehen. Weiter sah man vesikulär veränderte Mitochondrien, die auch in den Rahmen der Veränderungen bei der lepromatösen Lepra gehören.
Auf dieses Bild einer lepromatösen Lepra pfropft sich nun das Geschehen bei ihrer Reaktion, dem Enl, auf. Die Infiltration der Granulome durch Histiozyten und Rundzellen, sowie ihre Lage in Gefäßnähe, entspricht dem bei den histo-

logischen Untersuchungen dargestellten Bild. Hinzu tritt eine weitgehende Zerstörung der Leprazellen, die sich darin äußert, daß keine intakte Zellmembran mehr vorhanden ist und Zelltrümmer im Interstitium verstreut zu finden sind. Es ist jedoch nicht möglich, eine Aussage darüber zu machen, wie weit diese Zerstörung der Leprazellen zum Bild des Enl gehört, da es sich hier nur um einen einzelnen Fall handelt, der betrachtet werden konnte.
Bei dem granulären Material, daß sich verstreut oder in Klumpen im Cytoplasma einer Schwann'schen Zelle in der Umgebung der Bakterien befindet, könnte es sich um die von Okada (1974) beim Enl beschriebenen Proteingranula handeln. Aber auch darüber ist kaum eine sichere Aussage möglich, da Vergleichsmaterial nicht vorhanden war.
Die Gefäße scheinen in ihrem Wandaufbau weitgehend intakt, im Gegensatz zu dem Bild, was sie bei histologischer Betrachtung in den meisten Fällen boten. Wie weit die stellenweise Verdopplung der Basalmembran zum Bild des Enl gehört, ist schwer zu beurteilen. Es könnte sein, daß sie normalerweise zum Bild der lepromatösen Lepra ohne Reaktion gehört. Hierüber wurde in der Literatur noch nicht berichtet. Es besteht somit die Möglichkeit, daß diese Veränderung, die an anderen Strukturen (Melanozyten, Fortsätze von Schwann'schen Zellen, s.o.) bei der lepromatösen Lepra auftritt, an den Gefäßen erst bei der Enl-Reaktion erscheint, wenn man die zahlreichen Wandveränderungen, die sich histologisch beim Enl zeigten, in Betracht zieht. Das Auftreten von Zelltrümmern in den Gefäßen brächte dann weiter ihre Beteiligung zum Ausdruck.
In der Literatur wurde meist davon berichtet, daß Leprabakterien in den Schwann'schen Zellen weitgehend unverändert liegen bleiben. Im betrachteten Material zeigt sich jedoch auch im Cytoplasma der Schwann'schen Zellen schaumige Degeneration, die teilweise recht fortgeschritten ist, sowie Degeneration der Bakterien, zu erkennen an der großen elektronentransparenten Zone, die sie umgibt. Das Perineurium der Nerven ist noch intakt, was ein Hinweis dafür sein könnte, daß die Bakterien dieses auch mittels Phagozytose durchdrungen haben könnten. Zu der schaumigen Degeneration der Schwann'schen Zellen könnte es ebenfalls

erst bei einer Enl-Reaktion gekommen sein, da bei der lepromatösen Lepra noch keine so großen Veränderungen derselben beschrieben wurden.
Es ergibt sich somit aus dieser elektronenmikroskopischen Untersuchung des Enl, daß der Prozess sich durch Infiltration der Lepragranulome auf eine lepromatöse Lepra aufpfropft und Gefäße und Nerven in die Reaktion mit einbezieht. Leider ist das vorliegende Material zu gering, um endgültigere Aussagen über die Reaktionsart beim Enl und ihr elektronenmikroskopisches Korrelat machen zu können.

## D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Leprareaktion vom Typ des Enl, die bei der lepromatösen Lepra nach Sulfontherapie recht häufig auftritt, untersucht.
Vorausgeschickt wurde eine Literaturübersicht, in der die allgemeine Pathologie, Histologie und Klinik der lepromatösen Lepra und ihrer Reaktionen, unter besonderer Berücksichtigung des Enl, dargestellt wurde. Es folgte dann eine histologische Untersuchung von 7 Patienten-Biopsien. Diese Biopsien stammten von Leprakranken aus Äthiopien, die nach dem klinischen Bild eine Enl-Reaktion zeigten. Von einer Patientenbiopsie konnte Material für die Elektronenmikroskopie gewonnen und untersucht werden.
Die Hauptveränderungen im histologischen Bild des Enl zeigten sich im Corium und in der Subcutis. Die Epidermis war meist ganz frei von Veränderungen, und zwischen ihr und den ersten Veränderungen im Corium lag in vielen Fällen ein freier Grenzstreifen. Im mittleren bis unteren Corium lagen Lepragranulome, die von Histiozyten, Lymphozyten, Leukozyten und gelegentlich Plasma- und Riesenzellen durchsetzt waren. Diese infiltrativen Veränderungen lagen zumeist perivasal. Die Gefäße zeigten vaskulitische Veränderungen, wie Endothelschwellung, Wandzerstörung, Leukozyten im Randstrom und die Gefäßwände durchsetzend. Diese vaskulitischen Veränderungen standen weit im Vordergrund des histologischen Geschehens beim Enl. Daneben fanden sich Granulome um Hautanhangsgebilde.
Auch in der Subcutis fanden sich Lepragranulome, die perivasal angeordnet waren und von infiltrierenden Zellen durchsetzt waren. Durch diese Veränderungen war es an einigen Stellen zu einer Zerstörung der Fettläppchen gekommen, und es zeigten sich panniculitische Veränderungen. Diese Panniculitis scheint jedoch sekundär, d.h. nach der Vaskulitis in Corium und Subcutis, beim Enl hinzuzutreten.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung einer Patienten-Biopsie fanden sich ebenfalls deutliche vaskulitische Zeichen, jedoch lassen sich wegen des geringen Materials, das zur Untersuchung kam, keine allgemeingültigen Aussagen machen. Es wäre demnach erforderlich,

weitere elekronenmikroskopische Untersuchungen des Enl durchzuführen, bei denen man immunologische Phänomene besonders berücksichtigen sollte, da aus der Literatur allgemein hervorgeht, daß die meisten Autoren ein immunologisches Geschehen für das Auftreten eines Enl verantwortlich machen.

Insgesamt ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit Folgendes:

Auf der Basis einer alten, lepromatösen Lepra entwickelt sich beim Enl eine Vaskulitis, die sich hauptsächlich im Corium und in der Subcutis abspielt. Als sekundäre Veränderung tritt dann eine Panniculitis hinzu. Aufgrund des Literaturstudiums kann angenommen werden, daß es sich bei diesen Veränderungen um immunologische Vorgänge handelt.

Abe,M. and Hastings: C-reactive proteins in leprosy. I. The parallelism between c-reactive protein and erythema nodosum leprosum.
La Lepro 30, 186 (1961)
Ref. Int. J. Leprosy 30, 526 (1962)

Aquino,T.I. et al.: Pathologic significance of the subsellular organells of lepra cells.
Int. J. Leprosy 38, 134 - 148(1970)

Bergstrand,H.: Is erythema nodosum a hypersensibility reaction of anaphylactic type?
Acta Dermat.-Venerolog. 29, 539 - 543 (1949)
Ref. Int. J. Leprosy 18, 445 (1950)

Birell,J.H.W.: A note on leprosy an etiologic factor in the Weber-Christian syndrome.
Med. J. Aust. 2, 7 (1953)
Ref. Int. J. Leprosy 22, 356 (1954)

Bonomo,L. and F.Dammacco: The serological pattern of lepra reaction. IX. Intern. Leprosy Congress Abstracts XII, 142, London 16.-21.9.1968
Int. J. Leprosy 36, 628 (1968)

Bonomo,L. and F.Dammacco: Immune complex cryoglobulinemia in lepromatous leprosy.
Clin. exp. Immunol. 9, 175 - 181 (1971)
Ref. Int. J. Leprosy 39, 910 (1971)

Browne,S.G.: Erythema nodosum leprosum
J. chron. Dis. 16, 23 (1963)
Ref. Int. J. Leprosy 32, 90 (1964)

Browne,S.G.: B663 (Geigy) - Further observations on its suspected anti-inflammatory action.
Leprosy Rev. 37, 141 - 145 (1966)
Int. J. Leprosy 34, 445 (1966)

Browne,S.G.: Erythema nodosum leprosum
Int. J. Leprosy 35, 395 (1967)

Büngeler,W. and A.F.Martins de Castro: Untersuchungen über den klinischen Verlauf der histologischen Veränderungen allergischer Reaktionen bei der Lepra. IV. Mitteilungen: Klin. u. histolog. Untersuchung über die spontane Reaktion beim lepromatösen Aussatz.
Virchows Arch. path. Anat. 306, 404 (1940)

Büngeler,W.: Die pathologische Anatomie der Lepra, II
Arch. path. Anat. (Virchow's) 310, 493 (1943)

Buking,E.P.: Scheme of classification of the acute reactive phases of leprosy.
Vop. Leprol. i. Derm. 18, 11 (1964)
Ref. Int.J. Leprosy 33, 384 (1965)

Campos,C.: Lipids in the reactional tuberculoid leprosy granuloma.
Int. J. Leprosy 18, 155 (1950)

Canizares,O., M.Cistello, and J.Gigli: I Erythema nodosum type of lepra reaction.
Arch. Dermat. 85, 29 (1962)
Ref. Int. J. Leprosy 30, 221 (1962)

Cardama,J.E., J.C.Gatti, O.Bianchi, I.M.Balina, N.H.Cabrera: Lepra-reaction-vascular changes and therapeutics.
Abstracts XIV, 168, IX. Intern. Leprosy Congress
Int. J. Leprosy 36, 640 (1968)

Cedercreutz,A.: Leprastudien, angeschlossen an einige neue histologische Beobachtungen bei Lepra tuberosa.
Arch. f. Dermat. 128, 20 (1920)

Ciaccio,J.: Über die Lipide des Lepragranuloms
I. Histochem. Untersuchung
II. Chem. Untersuchung
Zbl. Hautkrankheiten 53, 189 (1936)

Cochrane,R.G. and T.F.Davey: Leprosy in Theory and Practice (1964)

Davison,A.R., and R.Kooji: Is erythema nodosum leprosum a favourable occurence?
Int. J. Leprosy 25, 91 (1957)

Davison,A.R.: Erythema nodosum leprosum
Leprosy Rev. 30, 112 (1959)
Ref. Int. J. Leprosy 28/2, 197 (1960)

Dharmendra,M.D.: The maculoanaesthetic form of leprosy.
Int. J. Leprosy 31, 161 (1963)

Doull,J.A., J.N.Rodriguez, A.R.Davison, J.G.Tolentino, and J.V.Fernandez: Clinical evaluation studies in lepromatous leprosy. Third series: Nicotinamide and BCG vaccination as supplements to Diamin-diphenyl Sulfone (DDS).
Int. J. Leprosy 26, 219 (1958)

Doull,J.A.: The epidemiology of leprosy present status and problems.
Int. J. Leprosy 30, 48 (1962)

Ermakova,N.J.: Histopathology of the reactive phase of lepromatous leprosy.
Int. J. Leprosy 8, 159 - 166 (1940)

Fasske,E.: Semi- and ultra-thin section of lepra lepromatosa.
Int. J. Leprosy 39, 272 - 277 (1971)

Gelber,R.H., V.Epstein, P.Fasal, D.J.Drutz: Erythema nodosum leprosum: An immune complex disease.
X. Intern. Leprosy Congress, Bergen (1973)
Abstracts 113
Int. J. Leprosy 40, 455 (1972)

Guinto,R.S., Tolentino,J.G., and Mabalay,M.C.: Observations on Erythema nodosum leprosum
Int. J. Leprosy 31, 81 - 94 (1963)

Hastings,R.C., M.J.Morales: Studies of the mechanism of the action of thalidomide in leprosy.
X. Intern. Leprosy Congress, Bergen (1973), Abstracts 22

Hastings,R.C., Trautmann,J.P., Enna,C.D., and Jacobson,R.R. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum.
Ref. Int. J. Leprosy 38, 448 (1970)

Herxheimer,G.: Über die Leprazellen.
Virchow's Arch. 245, 403 (1923)

Ing,T.H.: Indomethacin in the treatment of erythema nodosum leprosum in comparison with prednisolon.
Ref. Int. J. Leprosy 38, 221 (1970)

Inkamp,F.M.J.H.: The anti-inflammatory effect of G.30.320 (B663) in erythema nodosum leprosum.
Abstracts XIV, 165, IX. Intern. Leprosy Congress
Int. J. Leprosy 36, 639 (1968)

Izaki,M., S.Kon: Fibrinolytic phenomenon in erythema nodosum leprosum - with special reference to its pathogenesis and treatment.
Abstracts, XIV, 166, IX. Intern.Leprosy Congress
Int.J. Leprosy 36, 639 (1968)

Job,C.K., S.Gude, and V.P.Macaden: Erythema nodosum leprosum
Int. J. Leprosy 32, 177 (1964)

Job,C.K.: An outline of the pathology of leprosy.
Int. J. Leprosy 33, 533 (1965)

Job,C.K.: Pathology of peripheral nerve lesions in lepromatous leprosy - a light and electron-microscopic study.
Int. J. Leprosy 39, 251 - 268 (1971)

Job,C.K. et al.: Electronmicroscopic study of hypopigmented lesions in leprosy. A preliminary report.
Br. J. Dermatol. 87, 200 - 212 (1972)

Karat,A.B.A., C.K.Job, and S.Karat: Erythema nodosum leprosum in boderline leprosy. Report of a case.
Int. J. Leprosy 35, 17 (1967)

Karat,A.B.A.: Acute exsudative arthritis in leprosy. Rheumatoid-arthritis-like syndrome in association with erythema nodosum leprosum.
Brit. Med. J. 3, 770 (1967)
Ref. Int. J. Leprosy 36, 105 (1968)

Karat,A.B.A., M.A.Furness, S.Karat, P.Pitchandy: Pattern of neurological involvement in relation to chronic and/or recurrent erythema nodosum leprosum.
Abstracts XI. 133, IX. Intern. Leprosy Congress
Int. J. Leprosy 36, 624 (1968)

Karat,A.B.A., Karat,S., Job,C.K., and Sudarsanam,D.: Acute necrotizing lepromatous lymphadenitis: an erythema-nodosum-leprosum-like reaction in lymphnodes.
Ref. Int. J. Leprosy 37, 202 (1969)

Karat,A.B.A., Furness,M.A., Karat,S., and Rao,P.S.S.: Patterns of neurological involvement in relation to chronic and/or recurrent erythema nodosum leprosum.
Ref. Int. J. Leprosy 37, 423 (1969)

Karat,A.B.A., Thomas,G., and Rao,P.S.S.: Indomethacin in the management of erythema nodosum leprosum - a double-blind controlled trial.
Ref. Int. J. Leprosy 38, 220 (1970)

Klingmüller,G.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Erg. Werk IV, Teil 1B (Infektionen der Haut II)
Springer Verlag 1970

Klingmüller,G.: Brief aus Israel
Der Hautarzt 24, 498 - 501 (1973)

Klingmüller,G.: Über alkalische Phosphomonoesterase bei der Hauttuberkulose, ihren Einfluß auf Tuberkelbacillen

und ihre Aktivierung durch Vitamin $D_2$.
Hautarzt 4, 357 (1953)

Klingmüller,V.: Die Lepra, Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten
Bd. X,2 (1930)

Languillon,J., Klein,J.M.,and Giraudeau,P.: Treatment of lepra reaction of erythema nodosum type by thalidomide (N-phthalimidoglutarimide).
Ref. Int. J. Leprosy 37, 91 (1969)

Lippelt,A.: BCG and Erythema nodosum in leprosy.
Ref. Int. J. Leprosy 23, 232 (1955)

Löfgreen,S. and Wahlgreen,F.: On the histopathology of erythema nodosum.
Acta Dermato-venerol.29, 1 - 13 (1949)
Ref. Int. J. Leprosy 18, 294 (1950)

Mabalay,M.C., B.E.Helwig, J.G.Tolentino, and C.H.Binford: The histopathology and the histochemistry of erythema nodosum leprosum.
Int. J. Leprosy 33, 28 (1965)

Mayama,A.: Complement factors in lepromatous patients with erythema nodosum leprosum.
Int. J. Leprosy 39, 91 (1971)

Mayama,A.: Studies on erythema nodosum leprosum. 4th report. Immunopathologic studies and autoimmune phenomena in Enl.
Ref. Int. J. Leprosy 37, 435 (1969)

Montgomery,Hamilton,M.D.: Dermatopathology (1967)

Murata,M.: Über Erythema nodosum leprosum.
Jap. Z. Derm. Urol. 12, 1013 (1912)
Ref. Int. J. Leprosy 25, 80 (1957)

Myrvang,B., Godal,T., Ridley,D.S., Frönland,S.S., Song,Y.K.: Immune response to M. leprae and other mycobacterial antigens throughout the clinical and histopathological spectrum of leprosy.
Clin. exp. Immunolog. 14, 541 - 553 (1973)

Nishiura,W.: The electron microscopic basis of the pathology of leprosy.
Int. J. Leprosy 28, 357 (1960)

Nishiura,W. et al.: Myelinic figures in lepra cells examined by phasecontrast and electron microscopy.
Int. J. Leproy 32, 45 (1964)

Okada,S.: Fine granules in lepra cells of erythema nodosum leprosum.
Int. J. Leprosy 39, 91 (1971)

Okada,S. et al.: Electron microscope study of erythema nodosum leprosum.
Int. J. Leprosy 42/1, 33 - 37 (1974)

Ortmann,R. und Steigleder,G.K.: Fettablagerungen im Granulom der Lepra lepromatosa.
Arch. klin. u. exper. Dermat. 203, 349 (1956)

Parikh,A.C., and Ganapati,P.: Treatment of acute exacerbations in leprosy with indomethacin.
Ref. Int. J. Leprosy 37, 208 (1969)

Pearson,J.M.H., Weddel,A.G.M.: Mechanism of nerve damage in boderline leprosy and in reactions.
X.Intern. Leprosy Congress, Bergen (1973), Abstracts 244

Pearson,J.M.H. and Vedagiri,M.: Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide - a double-blind controlled trial.
Ref. Int. J. Leprosy 37, 428 (1969)

Pepler,W.J., R.Kooji, and J.Marshall: The histopathology of the acute panniculitis nodosa leprosa (Erythema nodosum leprosum).
Int. J. Leprosy 23, 53 (1955)

Pettit,J.H.S., and M.F.R.Waters: The etiology of erythema nodosum leprosum
Int. J. Leprosy 35, 1 (1967)

Pettit,J.H.S.: The treatment of erythema nodosum leprosum with B663, A controlled study.
Int. J. Leprosy 35, 11 (1967)

Ramos e Silva,J.: On the treatment of leprosy in particular the relapsing nodular lepromatous lymphadenitis by griseofulvin.
Ref. Int. J. Leprosy 37, 208 (1969)

Ramy,G. and K.Ramanujam: Reactive states in lepromatous leprosy. A study from the clinical and bacteriological aspects.
Leprosy in India 36, 3 (1964)
Ref. Int. J. Leprosy 32, 456 (1964)

Reich,C.V. and J.G.Tolentino: The relationship of c-reactive protein levels in lepromatous leprosy to erythema nodosum leprosum.
Int. J. Leprosy 35, 470 (1967)

Richter,R. und N.Or: Die Lipide bei Lepra
Acta med. turc. 8, 97 - 112 (1956)

Ridley,D.S.: A bacteriologic study of erythema nodosum leprosum.
Int. J. Leprosy 28, 254 (1960)

Ridley,D.S. and W.H.Jopling: A classification of leprosy research purposes.
Leprosy Rev. 33, 119 (1962)
Ref. Int.J. Leprosy 30, 378 (1962)

Ridley,D.S. and M.J.Wise: Reaction of the dermis in leprosy.
Int. J. Leprosy 32, 24 (1964)

Ridley,D.S.: Reactions in leprosy.
Lep. Rev. 40, 77(1969)

Ridley,D.S. and Waters,M.F.R.: Significance of variations within the lepromatous group.
Lep. Rev. 40, 143 (1969)

Ridley,D.S.: Pathology and bacteriology of the early lesion in leprosy.
Int. J. Leprosy 39, 216 (1971)

Ridley,D.S.: The pathogenesis of the early skin lesion in leprosy.
J. Path.-Vol. 111 (1973)

Sato,S., Imi,M., Y.Miura: The lupus erythematosus cell pheno - menon in reactional phase of leprosy (erythema nodosum leprosum).
Abstracts XIV, 178, IX. Intern. Leprosy Congress
Int. J. Leprosy 36, 644 (1968)

Sheskin,J. and F.Sagher: The present status of thalidomide treatment in lepra reaction and leprosy.
IX, Intern. Leprosy Congress, London 16.-21.9.1968,
Abstracts XIV, 161
Int. J. Leprosy 36, 637 (1968)

Sheskin,J. and J.Convit: Therapie der Leprareaktion mit Thalidomid. Eine Doppelblind-Studie. Vorläufige Mitteilung.
Hautarzt 17, 548 (1955)
Ref. Int. J. Leprosy 35, 535 (1967)

Sheskin,J.: Thalidomide in the treatment of lepra reactions.
Clin. Pharm. Therap. 6, 303 (1965)
Ref. Int. J. Leprosy 34, 87 (1966)

Sheskin,J.: Further observation with thalidomide in lepra reactions.
Leprosy Rev. 36, 185 (1965)
Ref. Int. J. Leprosy 34, 207 (1966)

Shuttleworth,J.S.: Clinical studies in the use of Cortisone and Corticotropin in the reactive episodes of leprosy.
Int. J. Leprosy 24, 129 (1956)

Stein,A.A.: Zur Morphologie der Leprareaktionen; I. Histologische Veränderungen bei dem I.Typus von Lepra-reaktionen.
Int. J. Leprosy 7, 149 (1939)
Zit. R.Richter

Sugai,K.: Histopathological studies on human leprosy (IV). Histochemical analysis of abnormal fats in leprosus lesions, specially in the fat deposition in lymphnodes.
La Lepro 27, 215 (1958)
Ref. Int. J. Leprosy 27, 403 (1959)

Wade,H.W.: The histopathology of the lesions of erythema nodosum leprosum.
Int. J. Leprosy 21, 613 (1953)

Wade,H.W.: What is an"active" case of leprosy?
Int. J. Leprosy 25, 52 (1957)

Wade,H.W.: The histoid variety of lepromatous leprosy.
Int. J. Leprosy 31, 129 (1963)

Walsh,G.P., T.T.Fajardo, Jr., R.S.Guinto: Immunglobulin and complement levels in lepromatous leprosy, in special relation to Enl and to resistance.
X. Intern. Leprosy Congress, Bergen (1973), Abstracts 11C

Walzer,R.A. and Nataro,F.R.: Lepromatous panniculitis.
Arch. Dermat. 84, 960 - 963 (1961)
Ref. Int. J. Leprosy 30, 221 (1962)

Waters,M.F.R., C.J.Moran, J.L.Turk, G.Ryder: Demonstration of circulating immune complexes in leprosy by C1q precipitation.
X. Intern. Leprosy Congress, Bergen (1973), Abstracts 112

Waters,M.F.R.: An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum.
Leprosy Rev. 42, 26 - 42 (1971)
Ref. Int. J. Leprosy 39, 904 (1971)

Waters,M.F.R.: The management of erythema nodosum leprosum with particular reference to continued dapsone therapie.
Abstracts XIV, 163, IX. Intern. Leprosy Congress
Int. J. Leprosy 36, 638 (1968)

Waters,M.F.R.: Chemotherapeutic trials in leprosy. 1. Comparative trials of Macrocyclon plus dapsone and dapsone alone in the treatment of lepromatous leprosy.
Leprosy Rev. 34, 173 - 192 (1963)

Wells,G.C.: Esterases in cutaneous granulomata.
Brit. J. Dermat. 69, 415 (1957)

Wemambu,S.N.C., Turk,J.L., Waters,M.F.R., and Rees,R.J.W.: Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the Arthus phenomenon.
Ref. Int. J. Leprosy 37, 96 (1970)

Wheate,H.W.: (Caution regarding erythema nodosum leprosum).
Leprosy Rev. 29, 60 (1958)
Ref. Int. J. Leprosy 26, 176 (1958)

Wolcott,R.R.: Erythema nodosum in leprosy
Int. J. Leprosy 15, 380 - 388 (1947)

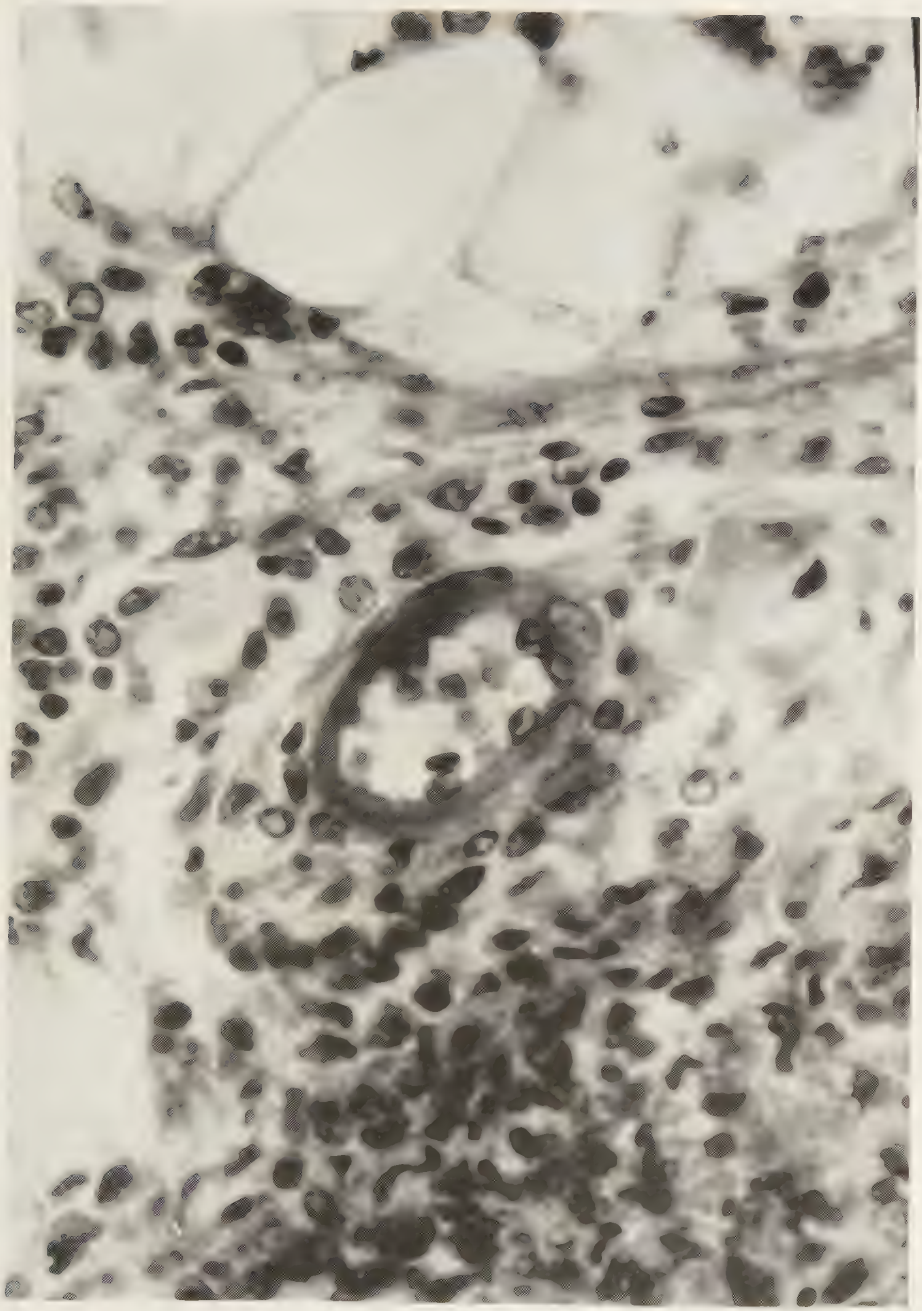
Yamamoto,T.: Electron microscopy of ultrathin sections of lepra cells and mycobacterium leprae.
Int. J. Leprosy 26, 1 (1958)

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A = Axon
a = Gefäßwandzerstörung
B = Bakterium
b = Basalmembran
C = Cytoplasma
D = Verdopplung der Basalmembran
E = Erythrozyt
F = Fibrozyt
G,g = Gefäß
H = Haarscheide
I = interzelluläre Strukturen
K = Zellkern
L = Leukozyt
Ly = Lymphozyt
Lz = Leprazelle
M = Mastzelle
m = Membran
Mi = Mitochondrium
Mu = Muskel
P = Perineurium
Pl = Plasmazelle
R = Riesenzelle
S = Schaumzelle
s = Schwann'sche Zelle
Sd = Schweißdrüse
T = Trümmer
x = granuläres Material
y = Strukturen im Gefäßlumen
1 = Basalmembran eines myelinisierten Nerven
2 = Myelinscheide

Abb.1. Lepromatöser Kranker mit Enl. Biopsie eines frischen Knotens vom Oberarm.
Lage des Schnittes: tiefes Corium, oberhalb der Corium-Subcutis-Grenze.
Man erkennt dichtere, peripher lockere, lymphozytäre Infiltrate, teilweise ins Kollagen eindringend, vorwiegend perivasal.
H.E.-Färbung, Vergr.: 252x

Abb.2: Gleicher Patient wie Abb.1.
Lage des Schnittes: Corium-Subcutis-Grenze.
Man sieht ein perivasales Infiltrat an der Corium-Subcutis-Grenze. Das Gefäß zeigt Endothelschwellung.
H.E.-Färbung, Vergr.: 1600x



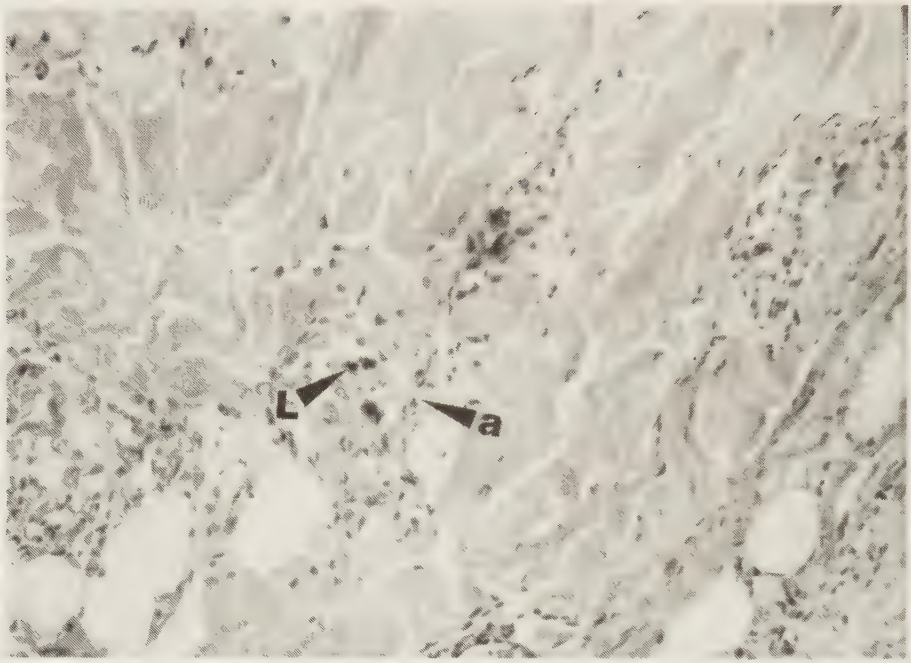



Abb.3: Gleicher Patient wie Abb.1.
Lage des Schnittes: tiefes Corium.
Man sieht perivasale Infiltrate im tiefen Corium. Daneben erkennt man eine beginnende Gefäßwandzerstörung (a) und granulierte Leukozyten (L) im Gefäß.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

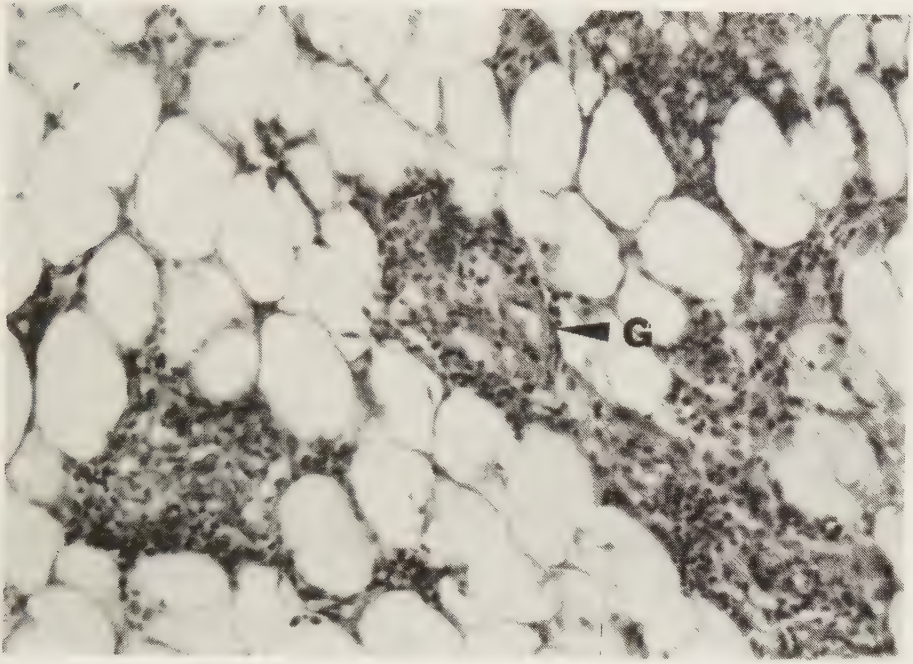



Abb.4: Patient wie Abb.1.
Lage des Schnittes: Subcutis.
Man sieht Granulome in den Septen der Subcutis, die meist perivasal gelegen sind, G = Gefäß.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

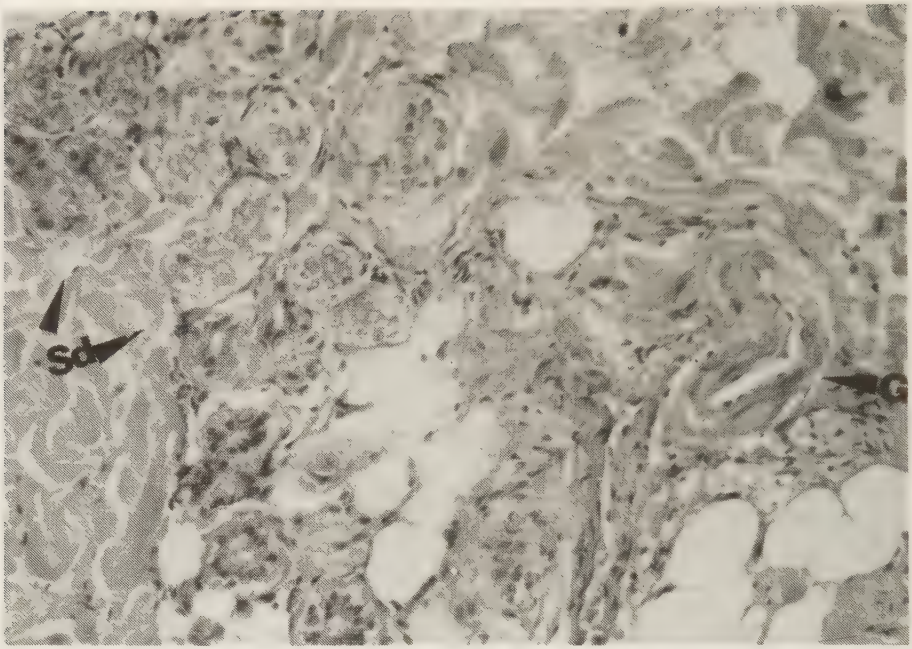



Abb.5: Patient wie Abb.1.
Lage des Schnittes: mittleres Corium.
Man sieht eine Schweißdrüse(Sd), die jedoch nur von wenigen Infiltratzellen umgeben ist. Das Gefäß (G) zeigt Endothelschwellung und ist von Infiltratzellen umgeben.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

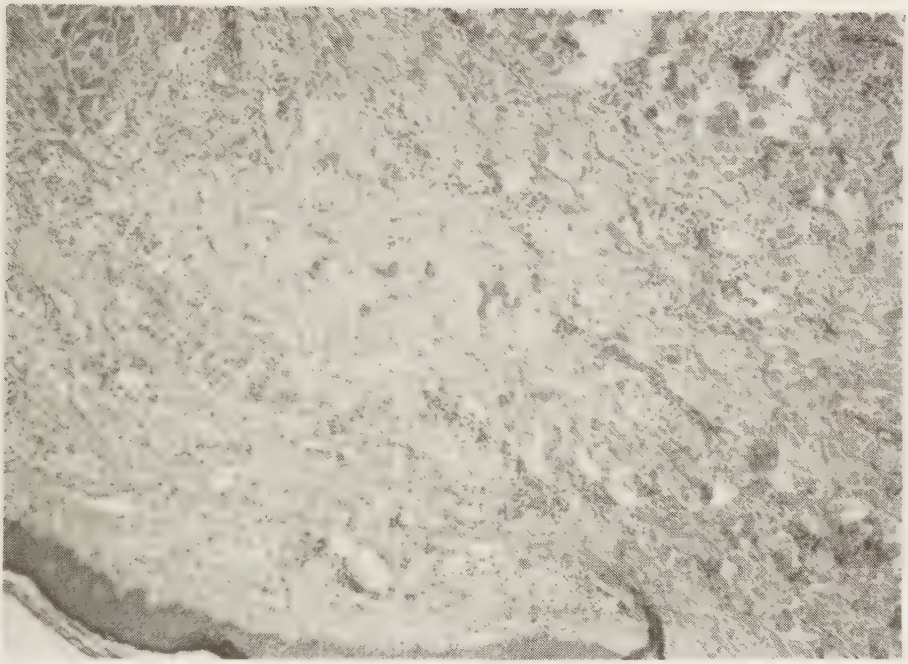


Abb.6: Patient mit lepromatöser Reaktion. Biopsie aus dem rechten Unterarm entnommen, wo sich tiefe, schmerzhafte, im Corium gelegene Knoten befanden.
Lage des Schnittes: Epidermis und oberes Corium.
Die Epidermis ist unauffällig. In der Übersicht gewinnt man den Eindruck, daß sich die Leprome vorwiegend gefäßgebunden entwickelt haben, dann das Kollagen verdrängten. Während reine Leprome eher locker, hell erscheinen, finden sich hier überall Rundzelleninfiltrate ein- und umgelagert.
H.E.-Färbung, Vergr.: 252x

Abb.7: Gleicher Patient wie Abb.6.
Lage des Schnittes: Epidermis und oberes Corium.
Die Epidermis ist unauffällig. Man erkennt nach breitem freiem Grenzstreifen vorwiegend perivasal Leprombildungen und kleinere, vielleicht neugebildete Gefäße (g). Alle Gefäße sind im Endothel etwas geschwollen. Weiterhin finden sich wenige Rundzelleninfiltrate.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

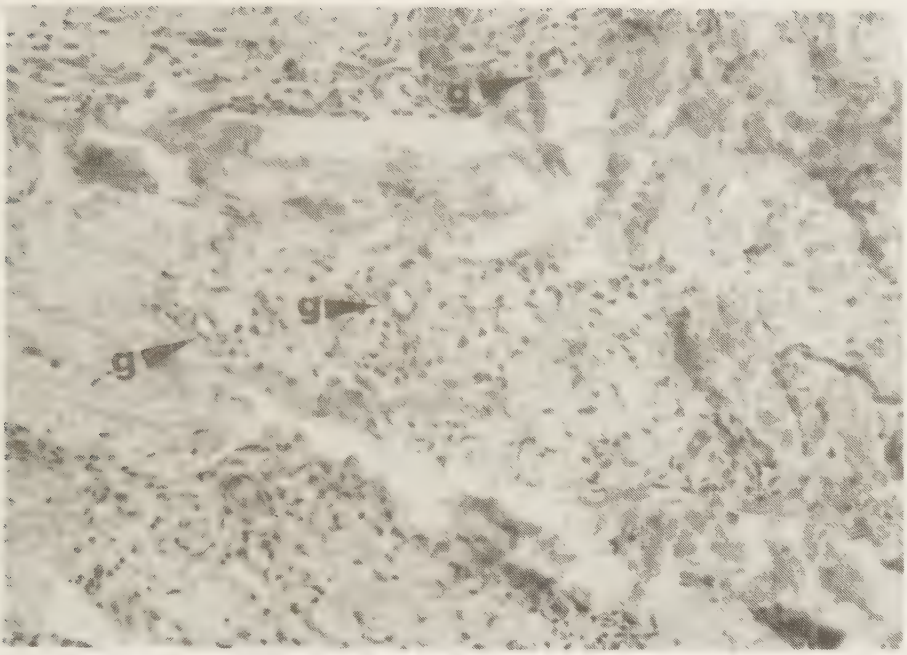



Abb.8: Gleicher Patient wie Abb.6.
Lage des Schnittes: Oberes Corium.
Man erkennt Granulome, die kleinere Gefäße (g) am Rand mit einbeziehen. Die Gefäße zeigen Endothelschwellung und darum einige Schaumzellengruppen mit wenigen Rundzellen.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

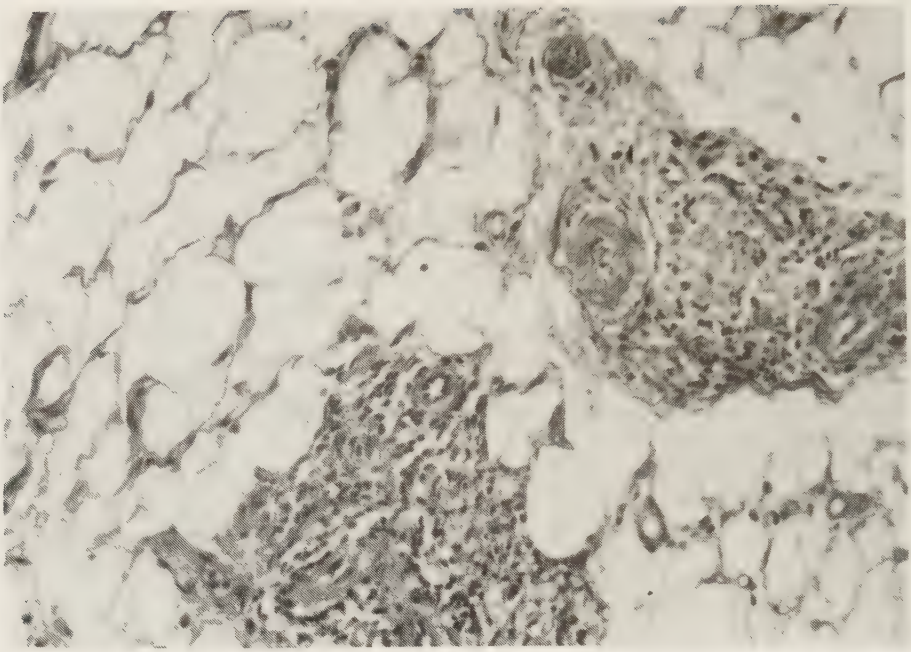


Abb.9: Gleicher Patient wie Abb.6.
Lage des Schnittes: Subcutis.
Man erkennt perivasale Infiltrate in der Subcutis,
die hauptsächlich aus Rundzellen bestehen.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

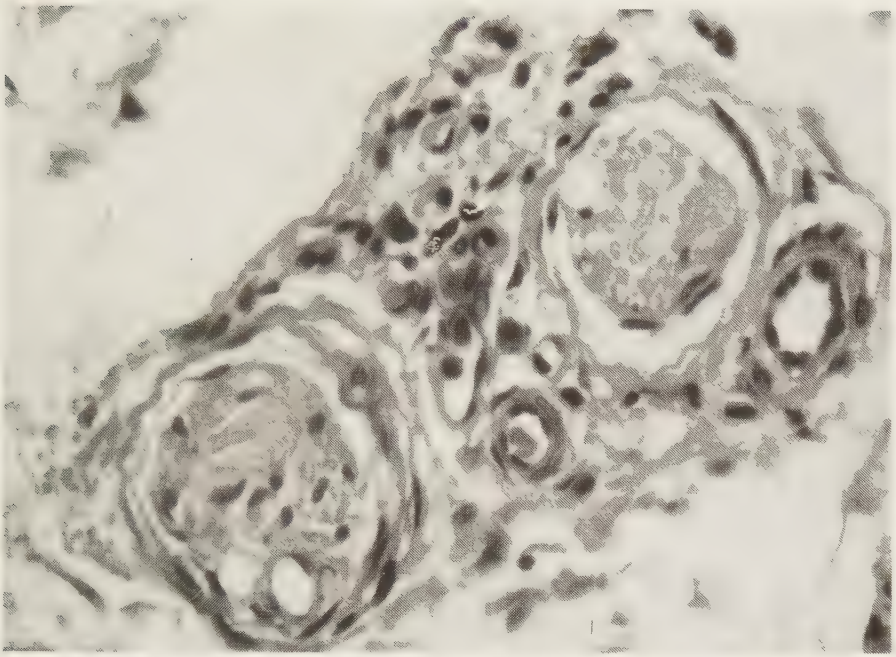


Abb.10: Gleicher Patient wie Abb.6.
Lage des Schnittes: tiefes Corium.
Man erkennt ein perivaskuläres und perineurales Infiltrat im unteren Corium. Das Infiltrat besteht hauptsächlich aus Rundzellen.
H.E.-Färbung, Vergr.: 1,600x

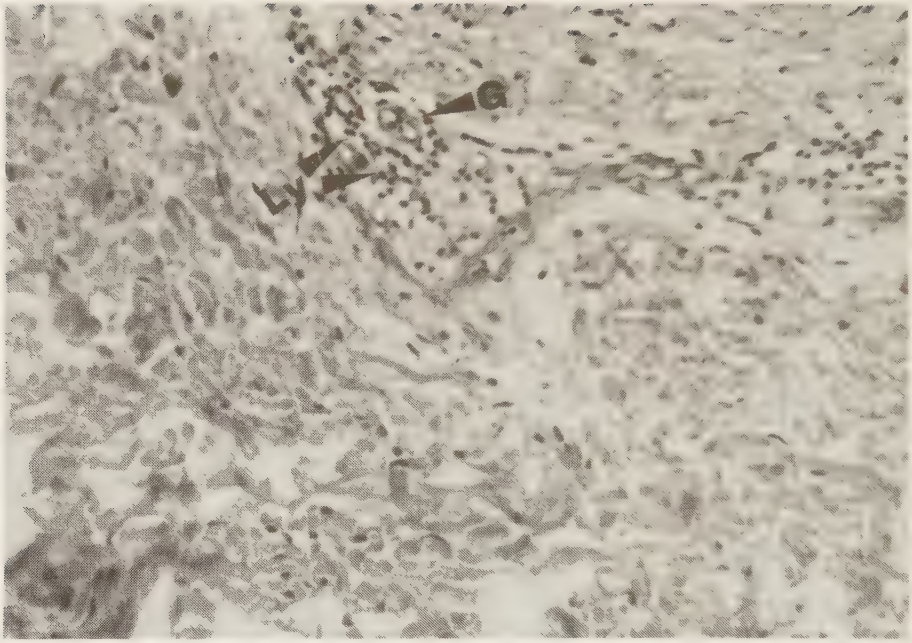



Abb.11: 32jähriger Patient, seit 5 Jahren lepromatöse Lepra, mit DDS behandelt. Er erlitt eine Enl-Reaktion, die in eine bullöse Reaktion überging. Excisate aus dem linken Oberarm bei beiden Reaktionen.
Lage des Schnittes: mittleres Corium, während Enl-Reaktion. Man erkennt ein perivasales Infiltrat im Corium. Lymphozyten (Ly) scheinen mehr herdförmig um das Gefäß (G) angeordnet zu sein. Das Kollagen ist durch die Granulome scheinbar verdichtet (Verdrängung).
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

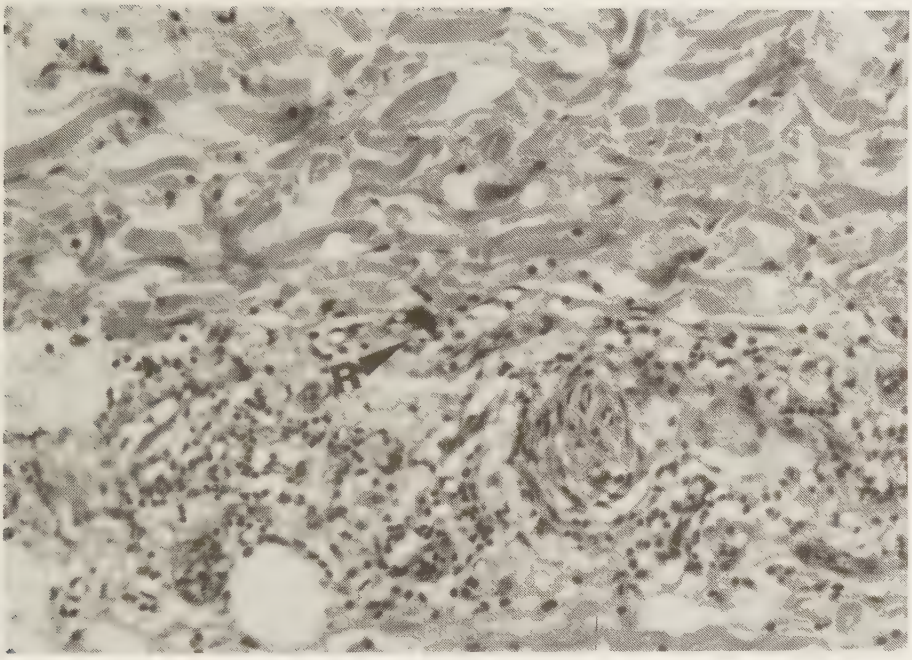



Abb.12: Gleicher Patient und gleiche Biopsie wie Abb.11.
Lage des Schnittes: tiefes Corium oberhalb der Corium-Subcutis-Grenze.
Man erkennt an Rande eines ausgedehnten Lepragranuloms eine Riesenzelle (R).
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

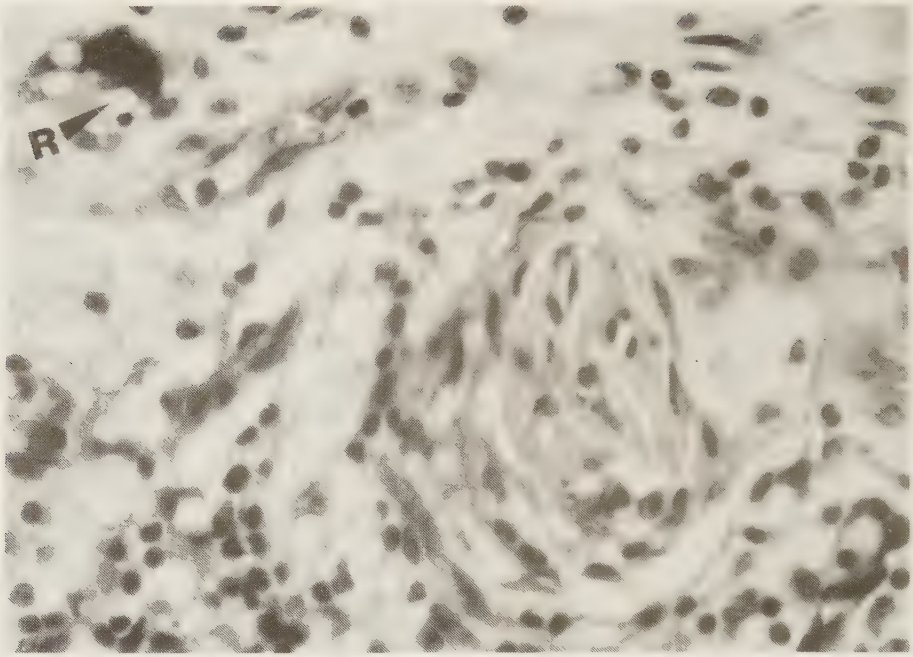



Abb.13: Vergrößerter Ausschnitt aus Abb.12.
In der linken oberen Ecke: Riesenzelle (R).
H.E.-Färbung, Vergr.: 1600x

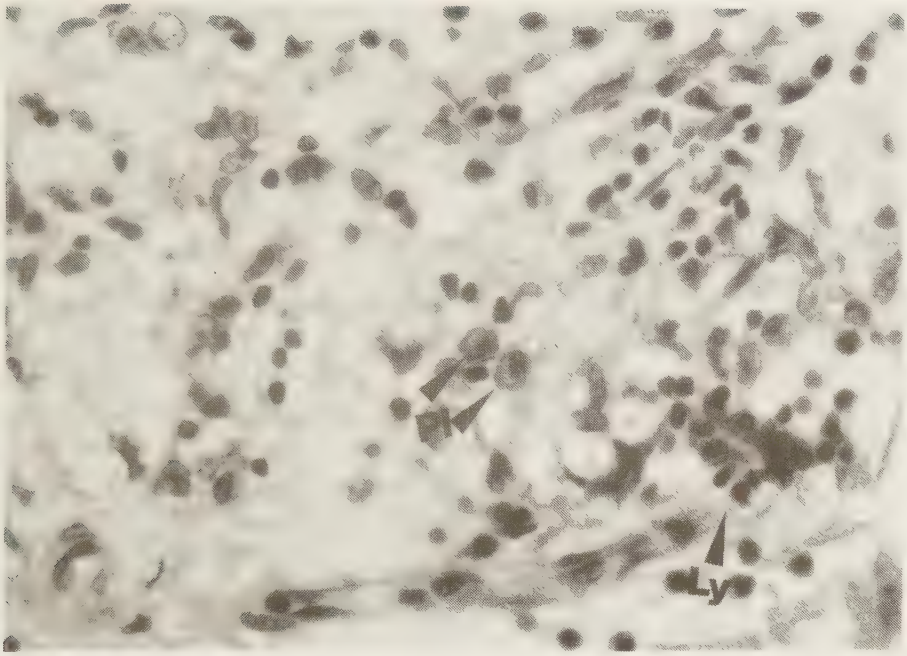



Abb.14: Gleicher Patient und gleiche Biopsie wie Abb.11.
Lage des Schnittes: tiefes Corium.
Man erkennt ein Lepragranulom im tiefen Corium.
Die das Granulom durchsetzenden Lymphozyten (Ly) erscheinen teilweise herdförmig angeordnet. In der Mitte des Ausschnittes sieht man Plasmazellen(Pl).
H.E.-Färbung, Vergr.: 1600x

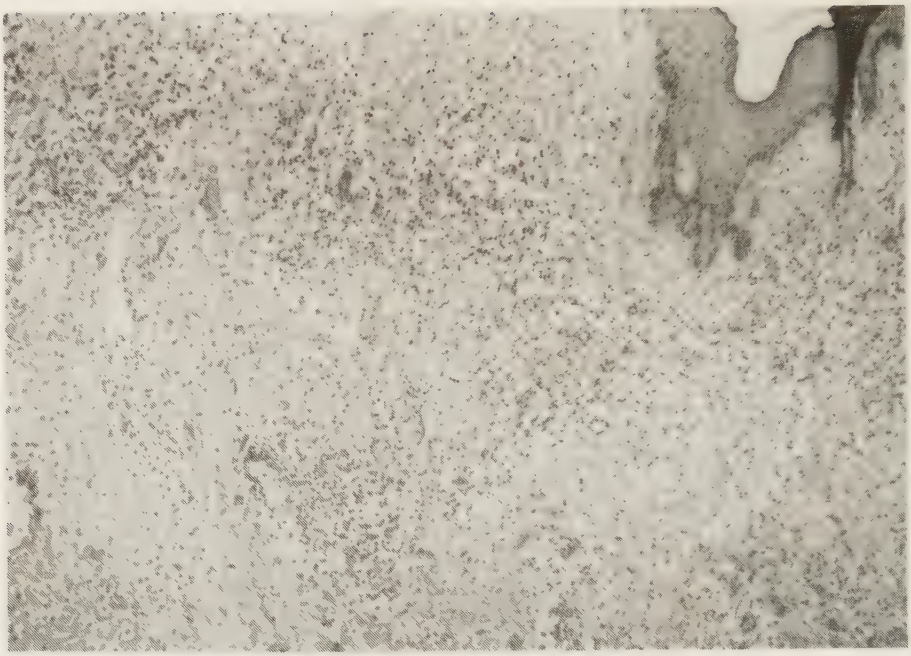


Abb.15: Gleicher Patient wie Abb.11, jedoch Biopsie während der bullösen Reaktion entnommen.
Lage des Schnittes: Epidermis und oberes bis mittleres Corium.
Die Epidermis ist an dieser Stelle unauffällig. Man erkennt im ganzen Corium sehr ausgedehnte Lepragranulome, die von Infiltratzellen durchsetzt sind. Bei diesen handelt es sich zumeist um Rundzellen. Durch die ausgedehnten Granulome ist es zu einer Kollagenverquellung gekommen.
H.E.-Färbung, Vergr.: 252x

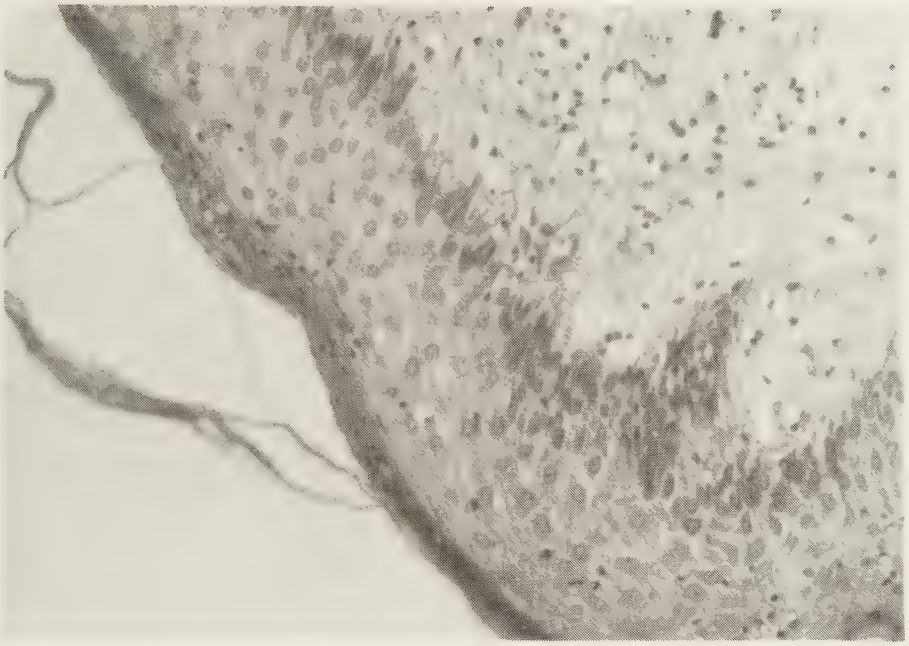


Abb.16: Gleicher Patient und gleiche Biopsie wie Abb.15.
Lage des Schnittes: Epidermis und oberes Corium.
Die Epidermis ist von granulierten Leukozyten und Rundzellen durchsetzt. Das Corium zeigt Lepragranulome und Infiltratzellen.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

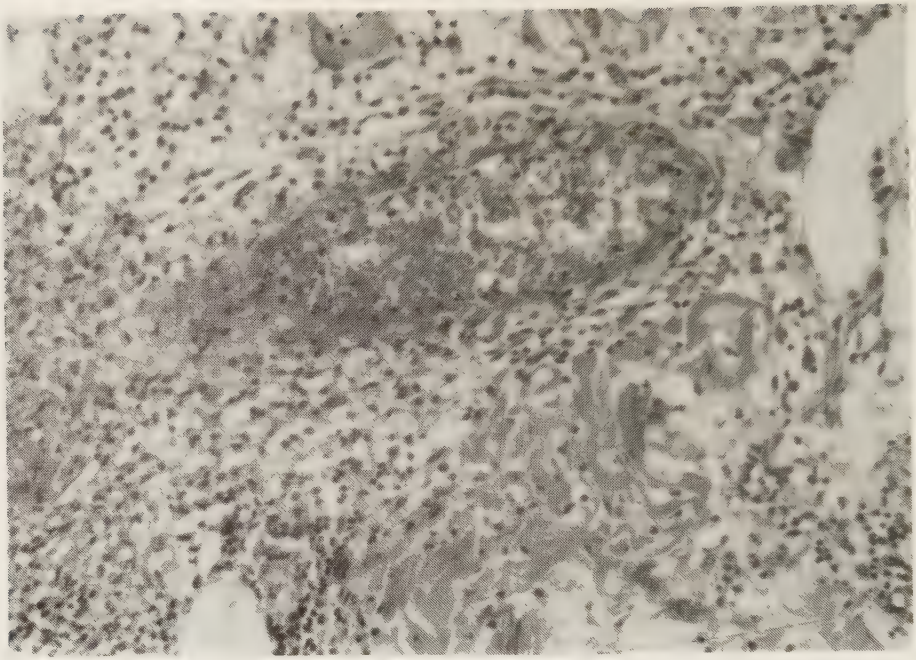


Abb.17: Gleicher Patient und gleiche Biopsie wie Abb.15.
Lage des Schnittes: unteres Corium.
Man erkennt ein Gefäß im unteren Corium. In diesem finden sich vermehrt granulierte Leukozyten, die hauptsächlich an den Gefäßwänden sitzen und diese teilweise durchdringen. Es handelt sich um eine ausgeprägte, vaskulitische Reaktion.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

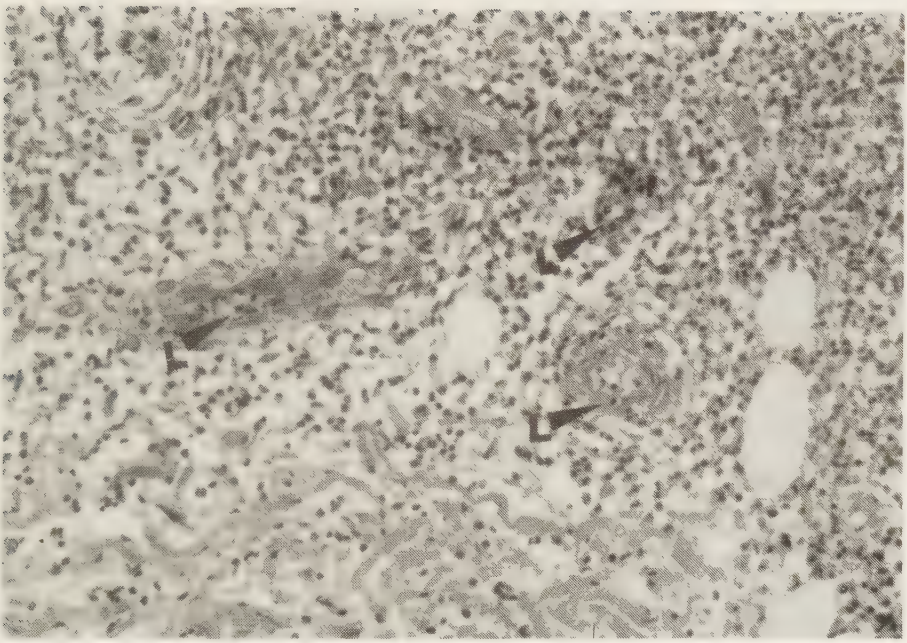


Abb.18. Gleicher Patient und gleiche Biopsie wie Abb.15.
Lage des Schnittes: tiefes Corium oberhalb der Cutis-Subcutis-Grenze.
Man erkennt mehrere Gefäße am Rande eines Granuloms. Sie zeigen Endothelschwellung. In den Gefäßen finden sich vermehrt segmentkernige Leukozyten (L). Im Granulom sind neben Rundzellen segmentkernige Leukozyten zu sehen.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

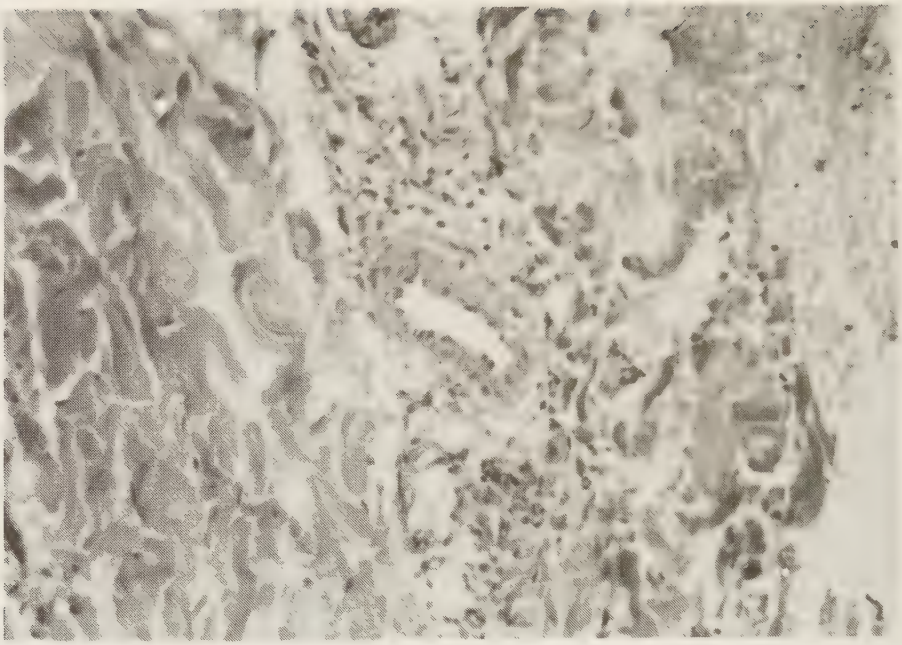


Abb.19: 26jähriger Patient mit lepromatöser Lepra und Enl nach 2jähriger DDS-Therapie.
Lage des Schnittes: tiefes Corium.
Man erkennt ein größeres Gefäß in der Mitte eines Granuloms. Das Gefäß zeigt Endothelschwellung
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

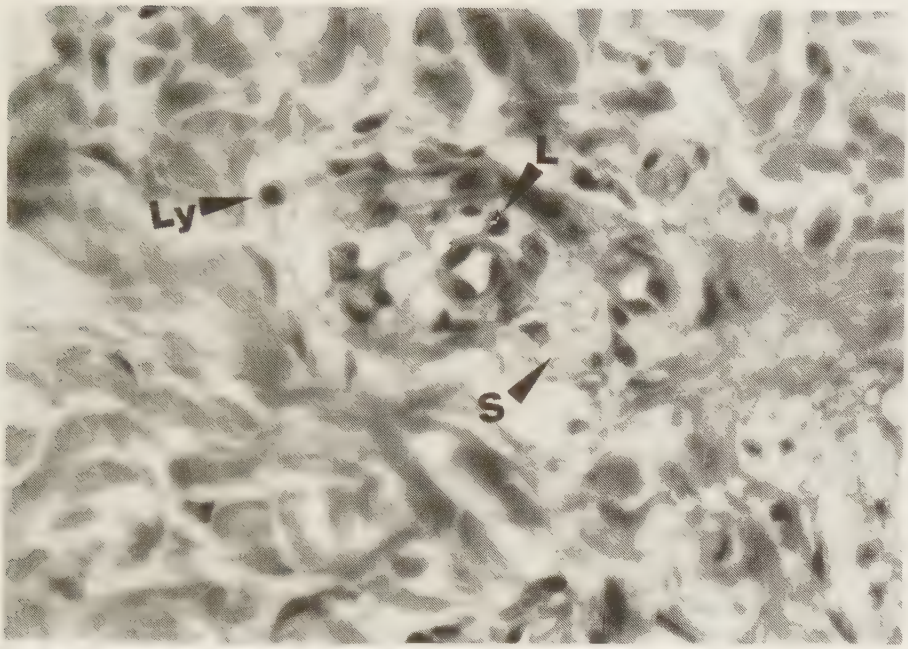



Abb.20: Gleicher Patient wie Abb.19.
Lage des Schnittes: tiefes Corium.
In der Umgebung einer Kapillare erkennt man polymorphkernige Leukozyten (L), Lymphozyten (Ly) und Schaumzellen (S). Das Endothel des Gefäßes scheint geschwollen.
H.E.-Färbung, Vergr.: 1600x

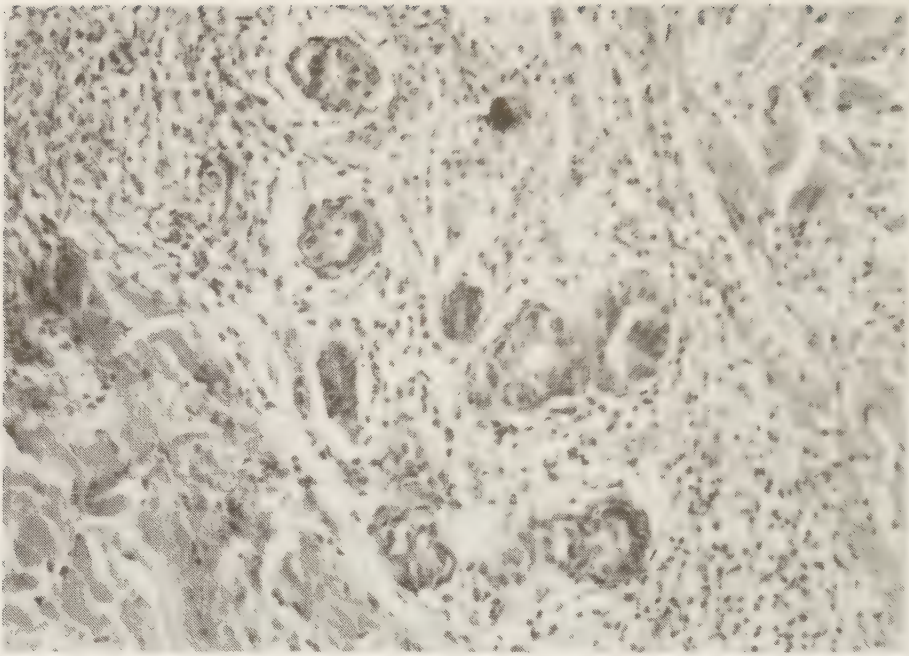
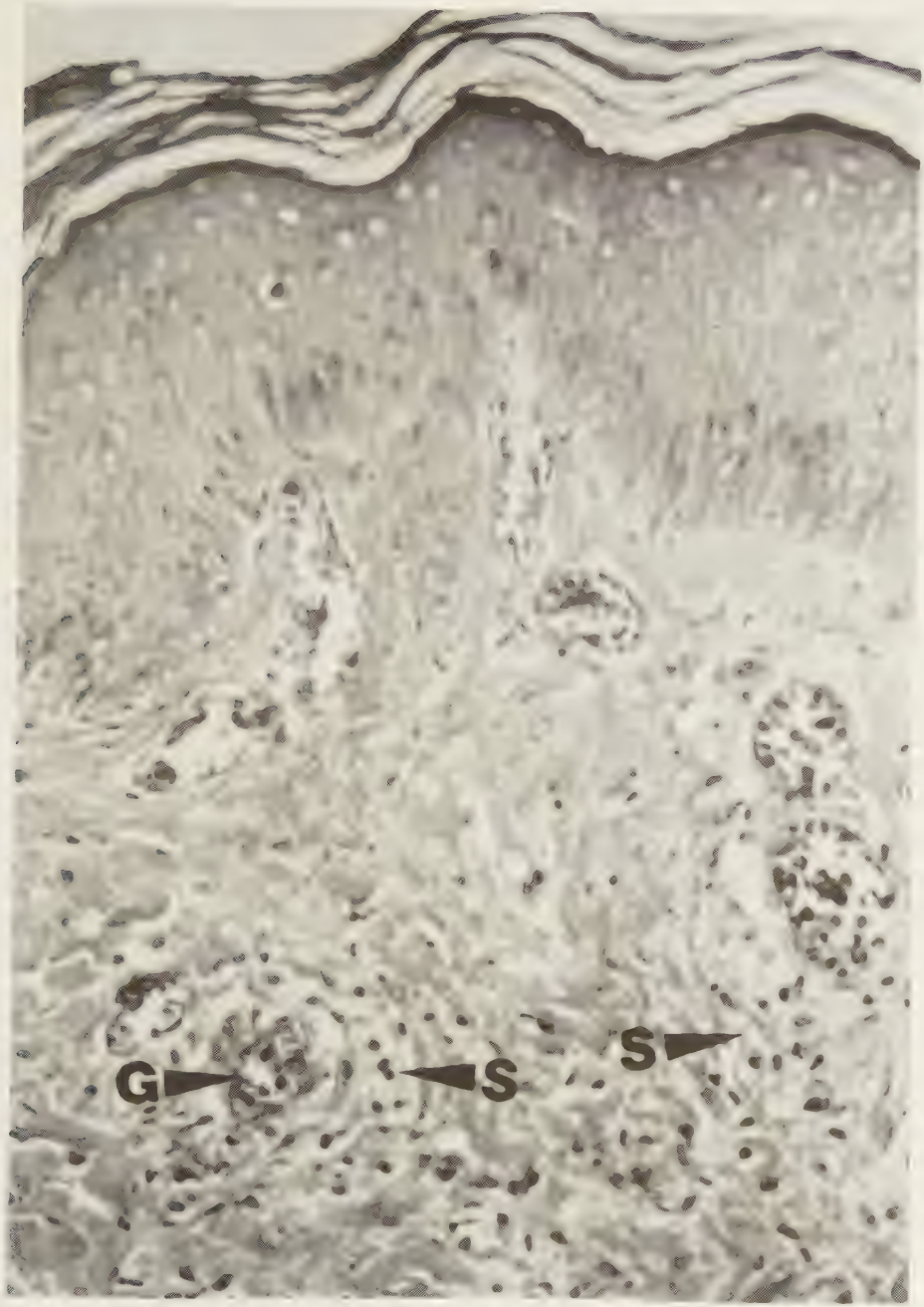


Abb.21: 15jähriger Patient, seit 4 Jahren lepromatöse Lepra.
Enl nach 1jähriger DDS-Behandlung.
Lage des Schnittes: mittleres Corium.
Man erkennt eine Schweißdrüse, die durch Granulomausbreitung und Infiltratzellen teilweise zerstört ist.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

Abb.22: Gleicher Patient wie Abb.21.
Lage des Schnittes: tiefes Corium.
Man erkennt ein Granulom in der Nachbarschaft eines glatten Muskels (Mu).
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

Abb.23: Gleicher Patient wie Abb.21.
Lage des Schnittes: Epidermis und oberes Corium.
Die Epidermis ist unauffällig. Im oberen Corium finden sich deutlich erweiterte und ziemlich wandgeschädigte Gefäße. Besonders links unten ist ein mittleres Gefäß vaskulitisch degeneriert (G) und weiter finden sich schaumzellige (oder hier ödematöse?) Zellgruppen (S).
Elastica-Färbung, Vergr.: 640x


G
S
S

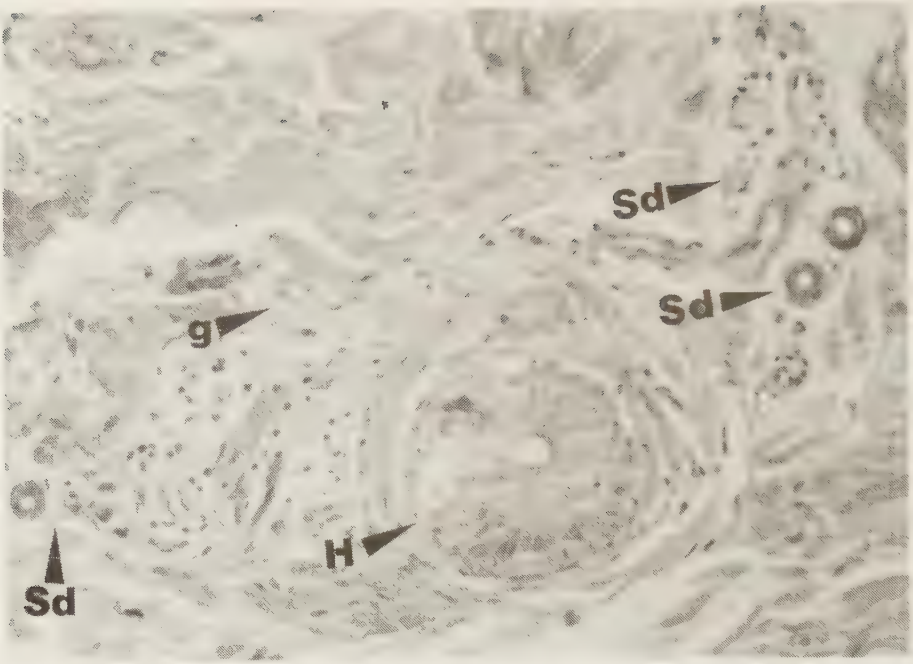



Abb.24: 40jähriger Patient, der seit 5 Jahren an lepromatöser Lepra leidet. Enl nach 2jähriger DDS-Behandlung.
Lage des Schnittes: oberes Corium.
Man sieht Leprome in Nachbarschaft einer Haarscheide (H), eines Gefäßes (g) und von Schweißdrüsenalveoli (Sd).
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

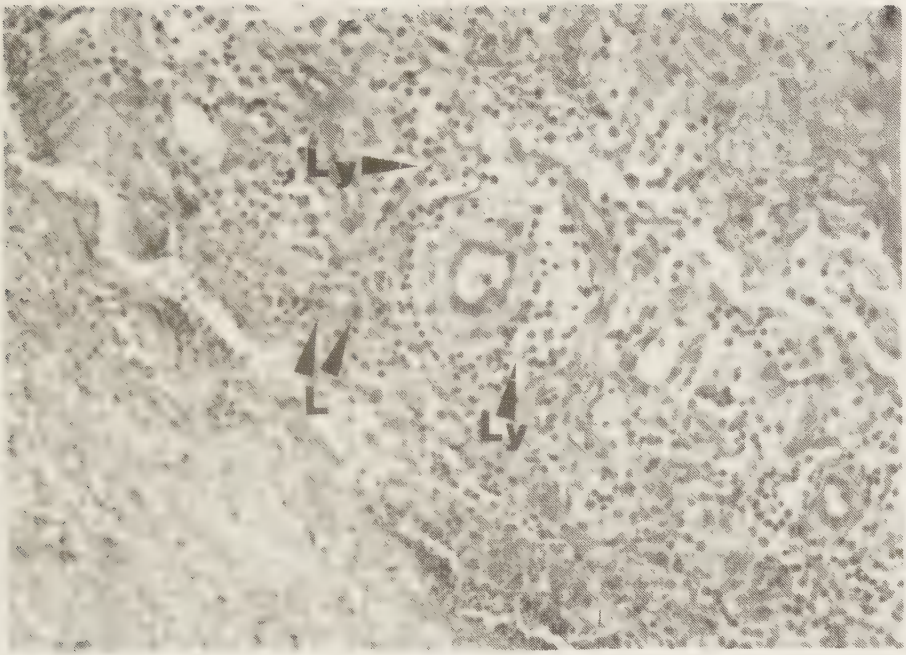



Abb.25: Gleicher Patient wie Abb.24.
Lage des Schnittes: oberes Corium.
Man erkennt sehr ausgeprägte perivasale Infiltrate, hauptsächlich aus Lymphozyten (Ly), daneben polymorphkernige Leukozyten (L) und Schaumzellen. Das Bild erinnert an Nekrobiose und Abszedierung.
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

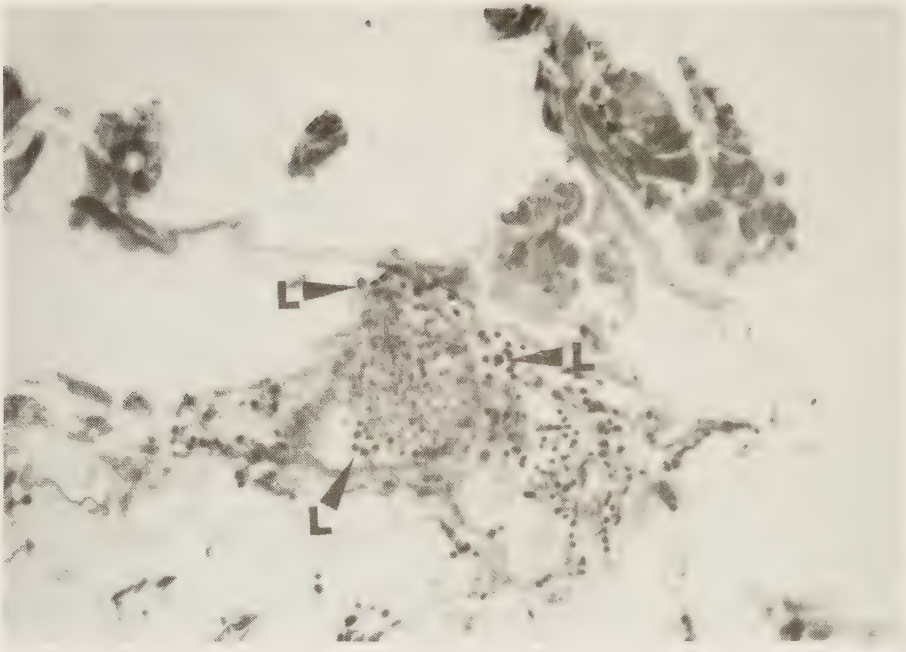


Abb.26: 30jähriger Patient, seit 2 Jahren lepromatöse Lepra. Nach 1jähriger DDS-Behandlung: Enl.
Lage des Schnittes: tiefes Corium, oberhalb der Corium-Subcutis-Grenze, jedoch Artefakte in der Gefäßumgebung.
Man sieht ein Gefäß an der Corium-Subcutis-Grenze, das vaskulitisch verändert ist, d.h. Endothelschwellung und Gefäßwandzerstörung zeigt. Das erweiterte Gefäß ist stark gefüllt und enthält randständig viele granulierte Leukozyten (L).
H.E.-Färbung, Vergr.: 640x

Abb.27: Lepromatöser Kranker mit Enl.
Lage des Schnittes: mittleres bis tiefes Corium.
Man sieht in der linken unteren Bildhälfte einen peripheren Nerven mit Bakterien (B) im Cytoplasma der Schwann'schen Zelle (s), die man an ihrer Basalmembran (b) erkennen kann. In der Umgebung dieses Nerven liegen ein Gefäß (G), ein Fibrozyt (F), eine Mastzelle (M) und unten rechts Teile einer Leprazelle.
Die Bakterien sind umgeben von einer elektronentransparenten Zone, die bei den Bakterien in der Schwann'schen Zelle kleiner ist als bei den Bakterien in den Leprazellresten. Mehrere Bakterien werden von einer Membran (m) umgeben, die an die Membran von Phagozytosebläschen erinnert.
Die Basalmembran (b) des Gefäßes (G) könnte stellenweise verdoppelt sein (D), was jedoch nicht klar genug zu erkennen ist.
Als Reste einer Leprazelle sieht man schaumige Strukturen (S) mit Bakterien (B) und einen Zellkern (K). Die Zellmembran ist zerstört,und es finden sich Trümmer(T) derselben im Interzellularraum. Man sieht im ganzen Schnitt verteilt interzelluläre Strukturen (I), die die Reste von Zellmaterial oder Bakterienzerfallsprodukten darstellen könnten. Auch sieht man im Interstitium Klumpen von granulärem Material (x), die möglicherweise aus den Proteingranula bestehen, die Okada im Cytoplasma der Leprazellen bei Enl gefunden hat, und die durch die Zerstörung der Leprazellen ins Interstitium geraten sein könnten.
P = Perineurium
1 = Basalmembran eines myelinisierten Nerven
2 = Myelinscheide
Vergr.: 7600x

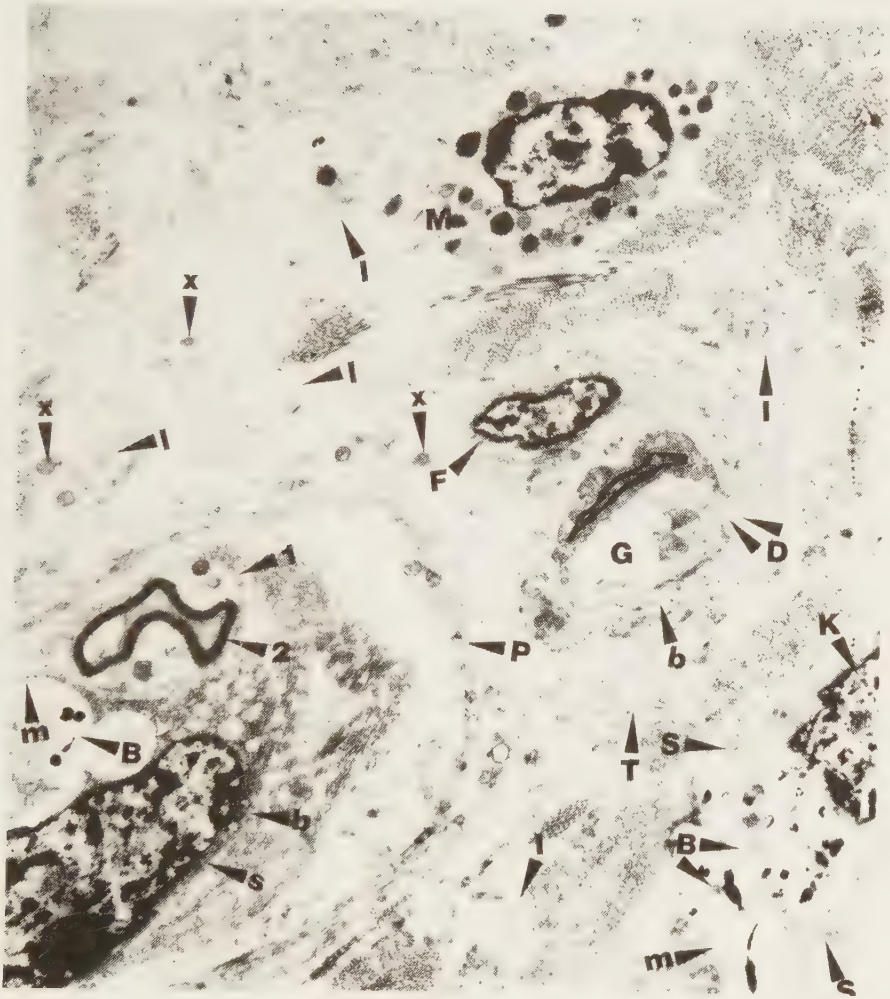

M
x
l
x
l
x
l
F
l
G
D
1
2
P
b
K
m
B
T
S
b
s
l
B
m
c

Abb.28: Gleicher Patient wie Abb.27.
Lage des Schnittes: mittleres bis tiefes Corium.
Man sieht Bakterien (B) im schaumig degenerierenden Cytoplasma (C) einer Schwann'schen Zelle(s). Die Schwann'sche Zelle ist an der noch intakten Basalmembran (b) zu erkennen. Die Bakterien sind von einer elekronentransparenten Zone umgeben. In ihrer Umgebung findet sich diffus verteilt oder in Klumpen granuläres Material (x).
P = Perineurium
A = Axon
1 = Basalmembran eines myelinisierten Nerven
2 = Myelinscheide
Vergr.: 19000x

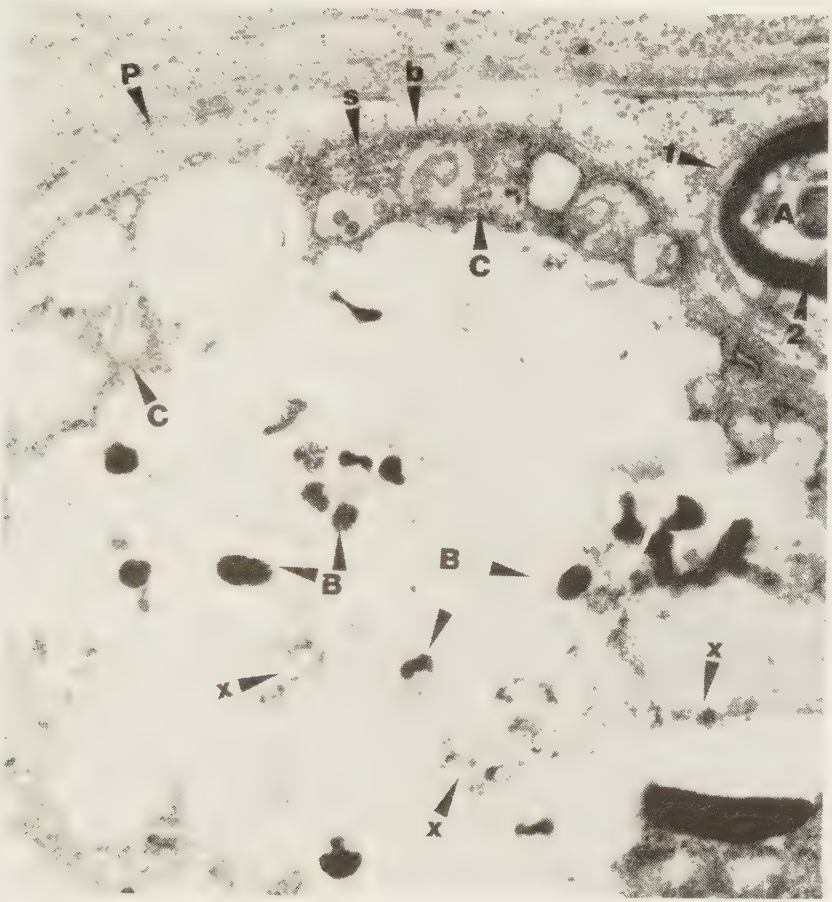

P
s
b
1
A
C
2
C
B
B
X
X
X

Abb.29: Gleicher Patient wie Abb.27.
Lage des Schnittes: mittleres bis tiefes Corium.
Man sieht unten ein Gefäß und darüber Teile eines infiltrierten Lepragranuloms, z.B.oben in der Mitte Reste einer Leprazelle, links daneben einen Histiozyten und zwei Lymphozyten (Ly).
Die Leprazelle zeigt keine zusammenhängende Zellmembran mehr. In ihrem Cytoplasma findet man viele Bakterien (B), die von einer elektronentransparenten Zone umgeben sind und durch Membranen (m) (=Reste von Phagozytosebläschen?) in größere Gruppen zusammengefaßt werden.
Im Interzellularraum sieht man Strukturen, die Zelltrümmer darstellen könnten(T). Solche Strukturen (v) könnten auch im Lumen des Gefäßes vorliegen.
Das Blutgefäß ist weitgehend intakt, es könnte an einigen Stellen eine Verdopplung (D) der Basalmembran zu erkennen sein.
E = Erythrozyt
K = Kern einer Endothelzelle
Vergr.: 7600x

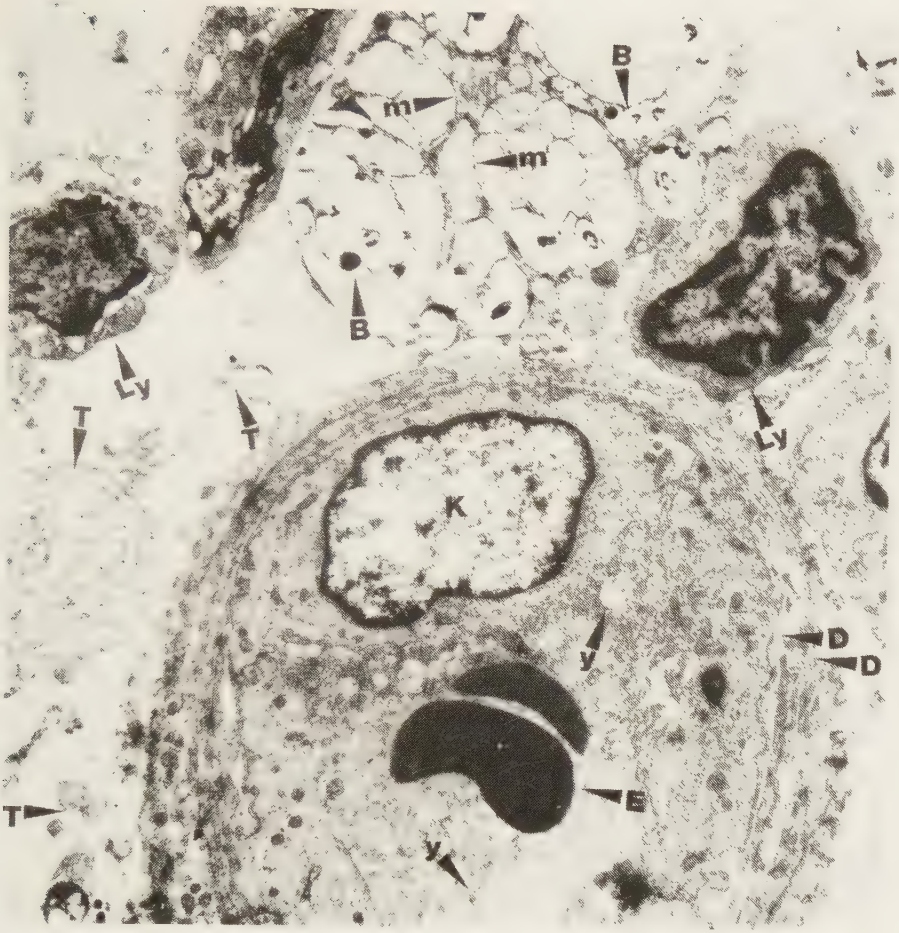

B
m
m
B
Ly
T
T
Ly
K
y
D
D
T
E
y

Abb.30: Gleicher Patient wie Abb.27.
Lage des Schnittes: mittleres bis tiefes Corium.
Neben einem Blutgefäß in der unteren Bildhälfte sieht man oben Reste einer Leprazelle und einen Lymphozyten (Ly). Das Cytoplasma der Leprazelle ist schaumig zerfallen (S), und man sieht von Membranen (m) eingefaßte Bakteriengruppen. Die Bakterien (B) sind von verschieden großen elektronentransparenten Zonen umgeben.
Im Interstitium erkennt man Strukturen, bei denen es sich um Zelltrümmer (T) handeln könnte, ebenso im Gefäßlumen (y).
Die Basalmembran (b) des Gefäßes könnte an einigen Stellen verdoppelt (D) sein.
K = Kerne von Endothelzellen
E = Erythrozyt

B
m
S
m
B
m
T
K
Ly
y
y
y
D
R
E
b
T

Abb.31: Vergrößerter Ausschnitt aus Abb.30.
Am oberen linken Bildrand sieht man Teile einer Bakteriengruppe, die von einer Membran (m) umgeben ist. Die dargestellten Bakterien (B) sind nur von einer schmalen elektronentransparenten Zone umgeben.
In dem Lymphozyten, der am oberen mittleren Bildrand zu sehen ist, und im Cytoplasma einer Zelle, die am oberen rechten Bildrand zu erkennen ist, liegen Mitochondrien (Mi), die vesikulär verändert erscheinen.
Die Basalmembran (b) des Gefäßes im unteren Bildteil ist verdoppelt (D), in seinem Lumen liegen Strukturen, die Zelltrümmer (T) darstellen könnten.
E = Erythrozyt
K = Kerne der Endothelzellen
Vergr.: 32.050x

B
B
m
Mi
D
Mi
Mi
b
K
K
T
E

Inhaltsverzeichnis Seite


Einleitung und Fragestellung 1

"Enl"

A. Über die bisherigen Kenntnisse des Enl. 2

1. Was ist eine Lepramreaktion? 2

2. Welche Lepramreaktionen gibt es? 3

3. Bemerkungen zur Klinik und Pathologie der Lepramreaktionen. 7

a. Zur Klinik und Pathologie der lepromatösen Lepra. 7

$a_1$ Über verschiedene Krankheitsstadien bei lepromatöser Lepra. 8

$a_2$ Zur Klinik und Histologie der lepromatösen Lepra. 9

$a_3$ Zur Elektronenmikroskopie der lepromatösen Lepra. 13

b. Zur Klinik und Pathologie der Lepramreaktionen allgemein. 16

c. Zur Klinik und Pathologie der einzelnen Lepramreaktionen. 17

1. Tuberkuloide Reaktion 17

2. Akuter Schub 17

3. Akute Infiltration 17

4. Pseudoexacerbation 18

5. Akute lepromatöse Reaktion 19

4. Erythema nodosum leprosum - Panniculitis leprosa? 21

Zur Klinik des Enl. 24

Zur Histopathologie des Enl. 29

Zur Bezeichnung des Enl. 35

Über die Differentialdiagnose des Enl. 36

Abgrenzung des Enl vom Erythema necroticans = vom Lucio-Phänomen. 37

Zur Therapie des Enl. 37

5. Neuere Untersuchungen über Enl. 42

Zur Ätiologie 42

Zum klinischen Verlauf 42

Zur Immunologie 43

Zur Histologie 43

Zur Elektronenmikroskopie 44

B. Eigene Beobachtungen 46
a. Material und Methode 46
b. Darstellung und Diskussion der einzelnen Patienten-Biopsien. 48
c. Elektronenmikroskopie einer Patienten-Biopsie. 52

C. Besprechung der eigenen histopathologischen Untersuchungen:
Über Vaskulitis beim Enl und andere histologische und elektronenmikroskopische Veränderungen. 54
a. Histologie 54
b. Elektronenmikroskopie 57

D. Zusammenfassung 60

Literaturverzeichnis 62

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen 73

Bildanhang 74

Herrn Prof. Dr. G. Klingmüller danke ich für die Überlassung des Themas, seine freundliche Unterstützung der Arbeit und die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. H. Bechtelsheimer danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. S. Fukuhara und Frl. G. Schultner aus dem elektronenmikroskopischen Labor möchte ich für die Anleitung bei der Erlernung der elektronenmikroskopischen Technik danken.

# LEBENSLAUF

Am 28.9.1951 wurde ich als Tochter der Eheleute Alfons Frings und Agnes geb. Dreßen in Eschweiler geboren. Im April 1958 wurde ich in die katholische Volksschule Eschweiler-Hehlrath aufgenommen. Diese besuchte ich bis zum Abschluß der 7. Klasse und wechselte dann, im April 1965, auf die Aufbaurealschule in Alsdorf über. Den Realschulabschluß erwarb ich im Juli 1967. Ab September 1967 besuchte ich dann den Aufbauzweig des Staatl. Einhard-Gymnasiums in Aachen. Dort legte ich am 15.6.1970 die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1970/71 begann ich mein Studium an der Rhein.-Friedr.-Wilh.-Universität Bonn. Da ich nicht sogleich für das Medizinstudium zugelassen wurde, studierte ich im ersten Semester das Fach Chemie. Im Sommersemester 1971 wurde ich zum Medizinstudium an der Universität Bonn zugelassen. Hier legte ich am 8.3.1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 23.3.1973 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach sechs klinischen Semestern bestand ich am 23.7.1976 an der Universität Bonn das Staatsexamen.